

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019843

International filing date: 28 December 2004 (28.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-235696
Filing date: 13 August 2004 (13.08.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

28.12.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2004年 8月13日

出願番号 Application Number: 特願2004-235696

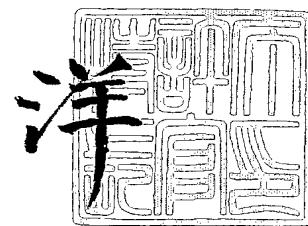
[ST. 10/C]: [JP2004-235696]

出願人 Applicant(s): 萬有製薬株式会社

2005年 2月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



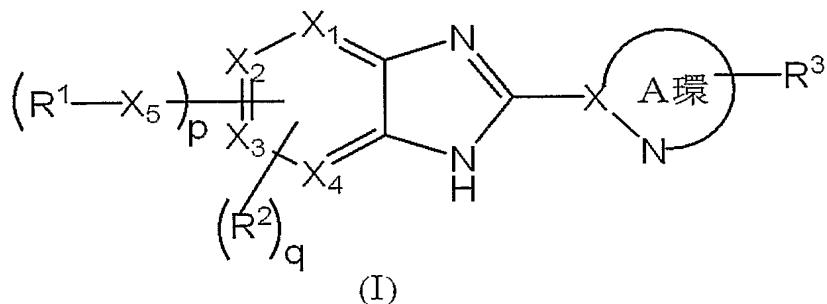
【書類名】 特許願
【整理番号】 0438
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 野々下 克昌
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 荻野 悅夫
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 石川 誠
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 坂井 富美子
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 中嶋 弘
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 長江 義和
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 塚原 大介
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 荒川 佳介
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 西村 輝之
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
 【氏名】 永木 淳一
【特許出願人】
【識別番号】 000005072
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社
【代表者】 平手 晴彦
【電話番号】 (03)3270-3222
【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003-436992
【出願日】 平成15年12月29日
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 013077
【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

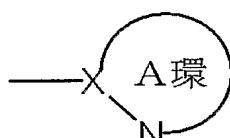
式(I)

【化1】



[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(II)】

【化2】



(II)

で表される5乃至6員の单環の含窒素ヘテロ芳香環式基を示すか、或いは、該ヘテロ環とフェニル基又は6員の含窒素ヘテロ芳香環式基とが縮合した双環基を示し、

R¹は、それぞれ独立して、アリール-Z¹-、ヘテロ環-Z¹-、C₃-7シクロアルキル-Z¹-、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、-(CH₂)₁₋₄-CH₃-aF_a及び-CH(OH)CH₃-aF_aからなる群より選択される基を示し（該R¹は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい）、X₅は、それぞれ独立して、-O-Z-、-O-Z-O-Z-、-C(O)O-Z-、-OC(O)-Z-、-S-Z-、-SO-Z-、-SO₂-Z-、-N-(R⁶)-Z-、-N(R⁶)SO₂-Z-、-S(O)₂N(R⁶)-Z-、-(CH₂)₁₋₄-、-N(R⁶)C(O)-Z-、-N(R⁶)-C(O)N(R⁶)-Z-、-C(O)N(R⁶)-Z-、-C(O)N(R⁶)S(O)₂-Z-、-S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-、-C(O)-Z-、-Z-、-C(O)-Z-O-Z-、-N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-、-O-Z-N(R⁶)-Z-、-O-C(O)-Z-O-Z-、-N(R⁶)-Z-C(O)-又は単結合を示し、

Zは、それぞれ独立して、単結合、C₂-6アルケニレン又は-(CH₂)_r-C(R^{6-a})₂-(CH₂)_s-を示し、

R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OH、-CH₃-aF_a、-(CH₂)₁₋₄CH₃-aF_a、-OCH₃-aF_a、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、アミノ、-NH-C₁-4アルキル、-N-ジ-(C₁-4アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁-6アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、(CH₂)₀₋₃アリール、(CH₂)₀₋₃ヘテロ環、(CH₂)₀₋₃C₃-7シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁-6アルキル-OH、ハロゲン、C₁-6アルキル-ハロゲン、OC₁-6アルキル、(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁷、SH、SO₃、オキソ、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH₂、(CH₂)₀₋

$\text{C}_3 \text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_0 - 3 \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_0 - 3 \text{NH}(\text{CH}_2)_0 - 3 \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_0 - 3 \text{NHC(O)(CH}_2)_0 - 3 \text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_0 - 3 \text{C(O)NHS(O)}_2 - \text{R}^7$ 及び $(\text{CH}_2)_0 - 3 \text{S(O)}_2 \text{NHC(O)-R}^7$ からなる群よりそれぞれ独立して、1又は2以上選択される前記A環上に有していてもよい置換基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 N-C_{1-4} アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁₋₄ アルキルアミノ又はOC₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい。）。

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁₋₆ アルキル又は-C(O)OC₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R^{5-X₆} を示し、

R^5 は、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-CH_{3-a}F_a、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH 及び-C(O)OC₁₋₆ アルキルからなる群より選択される基を示し、

X₆ は、独立して、前記X₅ と同様の基を示し、

Z¹ は、それぞれ独立して、単結合、C₂₋₆ アルケニレン又は-(CH₂)_r-C(R^{6-a})₂-(CH₂)_s-を示し、

R⁶ は、独立して、水素、C₁₋₆ アルキル又はC₂₋₄ アルキル-O-C₁₋₄ アルキルを示し、

R^{6-a} は、独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル又は-C₂₋₄ アルキル-O-C₁₋₄ アルキルを示し、

R⁷ は、水素、C₁₋₆ アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃₋₇ シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁₋₆ アルキル、N(R⁶)C₁₋₆ アルキル、OC₁₋₆ アルキル、C₀₋₆ アルキルOC(O)C₁₋₆ アルキル、C(OH)(C₁₋₆ アルキル)C₁₋₆ アルキルを示し（該R⁷ 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄ アルキル、-N-ジ-(C₁₋₄ アルキル) 及びOC₁₋₄ アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。）、

aは、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

pは、1乃至3の整数を示し、

qは、0乃至3の整数を示し、

かつ、p+qは、2、3又は4を示し、

rは、0乃至3の整数を示し、

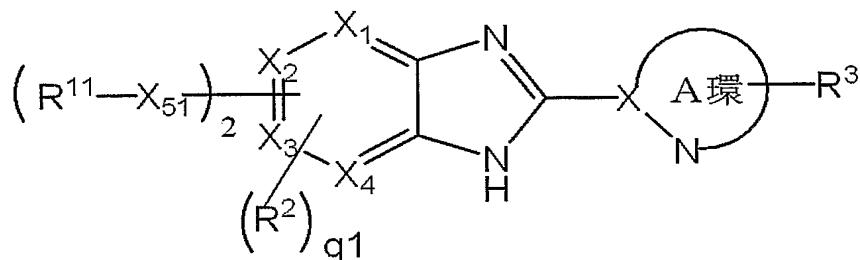
sは、0乃至3の整数を示し、

かつ、r+sは4以下の整数を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I-1)

【化3】

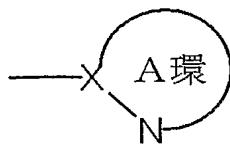


(I-1)

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃ 及びX₄ は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、

A環は、下記式（I I）

【化4】



(II)

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R¹⁻¹は、それぞれ独立して、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該R¹⁻¹は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。）、

X₅₋₁は、それぞれ独立して、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OH、-CH_{3-a}F_a、-(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a、-OCH_{3-a}F_a、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジー(C₁₋₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、(CH₂)₀₋₃アリール、(CH₂)₀₋₃ヘテロ環、(CH₂)₀₋₃シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、OC₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁷、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH₂、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃NHC(O)R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NHS(O)₂-R⁷及び(CH₂)₀₋₃S(O)₂NHC(O)-R⁷からなる群より選択される基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁₋₄アルキルアミノ、N、N-ジーC₁₋₄アルキルアミノ又はOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

R⁴は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁₋₆アルキル又は-C(O)OC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R^{5-X₆}を示し、

R⁵はハロゲン、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-CH_{3-a}F_a、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び-C(O)OC₁₋₆アルキルからなる群より選択される基を示し、

X₆は、前記X₅と同様の基を示し、

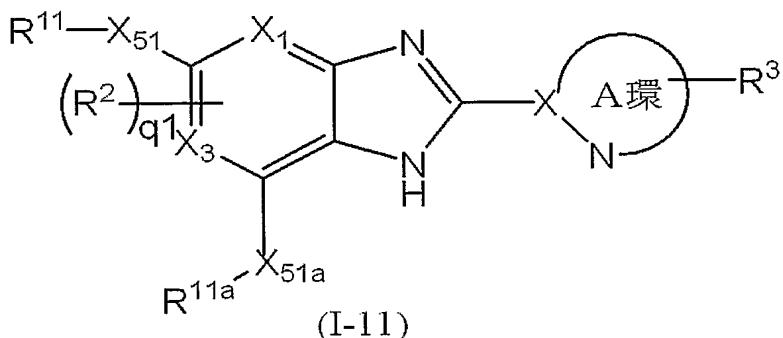
R⁶は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル又はC₂₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキルを示し、

R⁷は、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁₋₆アルキル、N(R⁶)C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルOC(O)C₁₋₆アルキル、C(OH)(C₁₋₆アルキル)アルキルC₁₋₆アルキルを示し（該R⁷中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジー(C₁₋₄アルキル)及びOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

aは、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、
q1は、0乃至2の整数を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式(I-11)

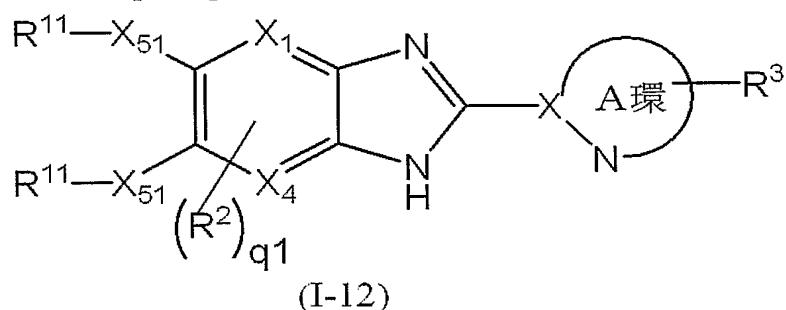


[式中、X_{51a}は、前記X₅₁と同様の基を示し、R^{11a}は、前記R¹¹と同様の基を示し、他の記号は前記と同じ]で表される請求項2記載の化合物。

【請求項4】

式(I-12)

【化5】

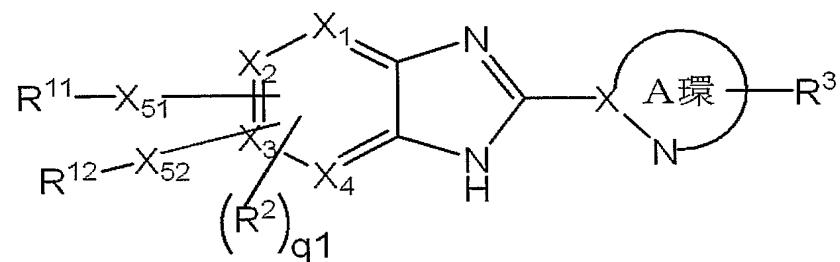


[式中の記号は、それぞれ独立して、前記と同じ]で表される請求項2記載の化合物。

【請求項5】

式(I-2)

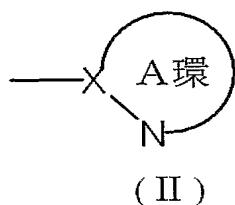
【化6】



(I-2)

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(I-I)】

【化7】



で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R¹⁻¹は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該R¹⁻¹は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。）、

R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OH、-CH_{3-a}F_a、-(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a、-OCH_{3-a}F_a、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ-(C₁₋₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、(CH₂)₀₋₃アリール、(CH₂)₀₋₃ヘテロ環、(CH₂)₀₋₃シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、OC₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁷、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH₂、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃NHC(O)R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NHS(O)R⁷及び(CH₂)₀₋₃S(O)₂NHC(O)-R⁷からなる群より選択される基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁₋₄アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ又はOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

R⁴は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁₋₆アルキル又は-C(O)OC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R^{5-X₆}を示し、

R⁵は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-CH_{3-a}F_a、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び-C(O)OC₁₋₆アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよく、

R⁷は、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁₋₆アルキル、N(R⁶)C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルOC(O)C₁₋₆アルキル、C(OH)(C₁₋₆アルキル)アルキルC₁₋₆アルキルを示し（該R⁷中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ-(C₁₋₄アルキル)及びOC₁₋₄アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。）、

X₆は、それぞれ独立して、前記X₅と同様の基を示し、

X₅₋₁は、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、

X₅₋₂は、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、

R¹⁻²は、炭素数3乃至8の低級アルキル基、炭素数3乃至8のシクロアルキル基（該低級アルキル基又はシクロアルキル基中の炭素原子の1乃至3が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよい（窒素原子、硫黄原子、酸素原子がX₅₋₂に結合する位置は、除く）（該R¹⁻²は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい）を示し、

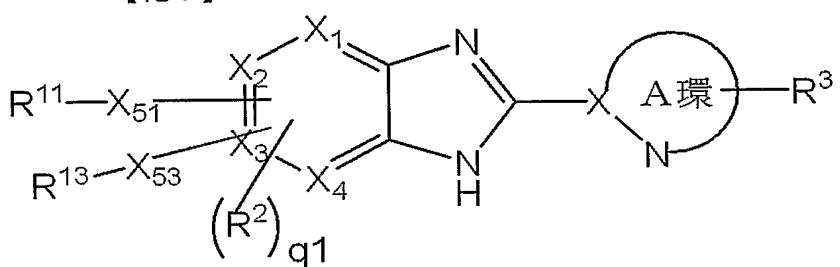
aは、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

q₁は、0乃至2の整数を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

式(I-3)

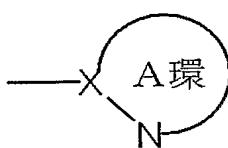
【化8】



(I-3)

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃ 及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(I-I)]

【化9】



(II)

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R¹⁻¹は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該R¹⁻¹は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。）、

R¹⁻³は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する脂肪族ヘテロ環基を示し、

R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OH、-CH_{3-a}F_a、-(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a、-OCH_{3-a}F_a、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ-C₁₋₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、(CH₂)₀₋₃アリール、(CH₂)₀₋₃ヘテロ環、(CH₂)₀₋₃シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、OC₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁷、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH₂、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃NHC(O)R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NHS(O)_{2-R}⁷及び(CH₂)₀₋₃S(O)₂NHC(O)-R⁷からなる群より選択される基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁₋₄アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ又はO-C₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

X₅₋₁は、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、

X₅₋₃は、単結合を示し、

R⁴は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、ま

た、該フェニルは、 C_{1-6} アルキル又は $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルで置換されてもよい)からなる群より選択される基を示すか、或いは、 R^5-X_6 を示し、 R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロ環及び C_{3-7} シクロアルキルからなる群より選択される基を示し、 R^5 はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び $-C(O)OC_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基で1又は2以上置換されていてもよく、

X_6 は、前記 X_5 と同様の基を示し、

R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁₋₆ アルキル、N(R⁶)C₁₋₆ アルキル、OC₁₋₆ アルキル、C₀₋₆ アルキルOC(O)C₁₋₆ アルキル、C(OH)(C₁₋₆ アルキル)アルキルC₁₋₆ アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄ アルキル、-N-ジ-（C₁₋₄ アルキル）及びOC₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい。）、

aは、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

q 1 は、0 乃至 2 を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X₁、X₂、X₃ 及び X₄ の全てが炭素原子である請求項 1 乃至 6 のいずれかの請求項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

5- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-メトキシフェノキシ) - 6- (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-シアノフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-アセチルフェノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-メトキシフェノキシ) - 6- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 6- (2-メタンスルホニルフェノキシ) - 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (2-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-カルバモイルフェノキシ) - 6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (3-カルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール・トトリフルオロ酢酸塩、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
5- (4-メチルスルホニルフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (2-カル

バモイルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイルーフェノキシ) - 6-(4-ジメチルカルバモイルーフェノキシ)
) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイルーフェノキシ) - 6-(4-ジメチルカルバモイルーフェノキシ)
) - 2-チアゾール-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイルーフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-(
 2, 2, 2-トリフルオローアセトキシ)-エチル)-フェノキシ) - 1 H-ベンズイミ
 ダゾール・トトリフルオロ酢酸塩、
 5-(4-メタンスルホニルーフェノキシ) - 6-(2-メチルカルバモイルーフェノキ
 シ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5-(4-ジメチルカルバモイルーフェノキシ) - 6-(2-メチルカルバモイルーフェ
 ノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5-(4-メチルスルホニルーフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(2-1,
 2, 4-オキサジアゾール-3-イルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-メトキシーフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イル
 オキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 6-(3-メトキシーフェノキシ) - 4-(2-メトキシーフェノキシ) - 2-ピリジン
 - 2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-メトキシーフェノキシ) - 6-(ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チアゾー
 ル-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 6-(4-ジメチルカルバモイルーフェノキシ) - 4-(1-メチル-2-オキソ-1,
 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイ
 ミダゾール、
 4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6-(4-ジメチルカル
 バモイルーフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-シアノ-フェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-ジメチルカル
 バモイルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-フルオロ-フェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-ジメチル
 カルバモイルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-フルオロ-フェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-メチルス
 ルホニルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-アセチル-フェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-ジメチル
 カルバモイルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-ジ
 メチルカルバモイルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-メトキシーフェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-メチルス
 ルホニルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 5-ジフルオロ-フェノキシ) - 2-(ピラジン-2-イル) - 6-(4-メ
 チルスルホニルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 6-(4-ジメチルカルバモイルーフェノキシ) - 4-(2-メトキシ-ピリジン-3-
 イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 6-(4-ジメチルカルバモイルーフェノキシ) - 4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 -ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-カルバモイルーフェノキシ) - 2-(ピリジン-2-イル) - 6-(4-ジメ
 チルカルバモイルーフェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル
 -3 H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン、
 3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1 H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル、
 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1 H-

ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ピリジン-2-カルボニトリル、
 1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-6-イルオキシ) 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -2-メチル-ベンゾニトリル、
 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-3-イルオキシ) 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-アセチル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、
 1-(2-(6-(4-(プロパン-2-スルホニル) -フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-ヒドロキシメチル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -N, N-ジメチル-ベンズアミド、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -N-メチル-ベンズアミド、
 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(ピロリジン-1-カルボニル) -フェノキシ) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-(5-メチル-(1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) ピロリジン-1-イル) -エタノン
 1-(2-(6-(3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ピリミジン-2-カルボニトリル、
 2-(6-(4-フルオロ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド、
 2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド、
 2-(6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド、
 1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-フルオロ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-エタノン、
 5-(2-カルバモイル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイル-フェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-フルオロ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-フルオロ-フェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール、

5- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、

5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-1-オキシド-2-イル-6 - (6-エタシスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、

5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミ

ダゾール、
5-（2-フルオロピリジン-3-イルオキシ）-6-（6-エタンスルホニルピリジン

—3—イルオキシ) —2—ピリジン—2—イルー1H—ベンズイミダゾール、
5—(2—フルオロピリジン—3—イルオキシ) —6—(6—エタンスルホニルピリジン

—3—イルオキシ) —2—ピラジン—2—イル—1H—ベンズイミダゾール、
5—(2—フルオロピリジン—3—イルオキシ) —2—(1H—ピラゾール—3—イル)

- 6 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール。

5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズ

イミダゾール、
5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-

3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-

3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6-(6-エタンスルホ

ニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-ジフルオロメトキシ-3-イルオキシ)-6-(6-エタノスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-（2-ジフルオロメトキシ-ビリジン-3-イルオキシ）-6-（6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-7-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5—(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) —6—(4-エタンスルホ

ニルーフエノキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (4-エタンスルホニルフェノキシ)
 - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ) - 6 -
 (4-エタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
 ゾール、
 4 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2-クロロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオ
 キシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2-フルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3-イル
 オキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - (1-メチルピラゾール-3-イル) - 1H-ベンズイミダゾ
 ソール、
 4 - (2, 3-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2-シアノフェノキシ) - 6 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオ
 キシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6-エタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4 - (ピリジン-2-イルスルファニル) - 6 - (6-メタンスルホニルピリジン-3
 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 2-ヒドロキシ-1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニル-1-フェノキシ) - 2 - ピ
 リジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタンチオン、
 2-フルオロ-1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン
 - 2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
 ン、
 1 - (2 - (6 - (6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) - 2 - ピリジン
 - 2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
 ン、
 5 - (6 - (1-アセチルピロリジン-2-イル) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
 1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - 2-メチルアミノ-エ
 タノン、
 1 - (2 - (6 - (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3

－イル) - 3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピラジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
 シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 1-(4,4-ジフルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 1-(2-(6-(5-メチル-(1,2,4)オキサジアゾール-3-イル) - ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノール、
 1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノン、
 1-(1-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノン、
 1-(1-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノン、
 (2 R) - 1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2 R) - 1-(1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノン、
 (2 R) - 1-(1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノン、
 (2 R) - 1-(1-(6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - エタノン、
 (2 R) - 1-(1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-イル) - プロパン-1-オン、
 (2 R, 4 S) - 4-フルオロ-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-((2 R, 4 S) - 1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - 4-フルオロ-ピロリジン-2-イル) - エタノン 又は
 1-((2 R, 4 S) - 1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - 4-フルオロ-ピロリジン-2-イル) - エタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

2型糖尿病の治療、予防及び/又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1)-(3)からなる医薬組成物

- (1) 請求項1乃至8のいずれかの請求項に記載の化合物、
- (2) 以下の(a)－(g)からなる群より選択される1又は2以上の化合物
 - (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
 - (b) ビスーグアニド
 - (c) PPAR アゴニスト
 - (d) インスリン
 - (e) ソマトスタチン
 - (f) α -グルコシダーゼ 阻害剤
 - (g) インスリン、及び
 - (h) DP-IV 阻害剤
- (3) 薬学的に許容される担体。

【請求項10】

請求項1乃至8のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

【請求項11】

請求項1乃至9のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤。

【請求項12】

請求項1乃至9のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規な新規2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

グルコキナーゼ(GK)(ATP:D-hexose 6-phosphotransferrase, EC 2.7.1.1)は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ(ヘキソキナーゼIV)である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6磷酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と脾臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と脾臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末端15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の3つのヘキソキナーゼ(I, II, III)は、1mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するK_mは、8mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖(5mM)から、食後血糖上昇(10-15mM)の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

【0003】

10年ほど前から、グルコキナーゼは脾臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された(例えば、非特許文献1参照)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死する(例えば、非特許文献2参照)が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる(例えば、非特許文献3参照)。グルコース濃度上昇によって、脾臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。脾臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

【0004】

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および脾臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2(maturity-onset diabetes of the young)と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている(例えば、非特許文献4参照)。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人々は低血糖症状を示す(例えば、非特許文献5参照)。

【0005】

これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのII型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には脾臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、II型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

近年、脾臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢(Ventral medial hypothalamus, VMH)に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン

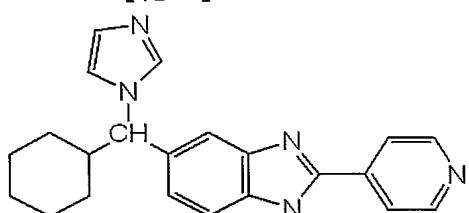
脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化（5-20 mM）に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのⅡ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係るベンズイミダゾール誘導体（I）に構造上近似する化合物として、例えば、下記式

【0006】

【化1】



【0007】

で表される化合物が開示されている（特許文献1参照）。該化合物は、イミダゾール構造を基本骨格としている点で、本発明に係る化合物（I）の基本構造と類似するが、上記化合物中のイミダゾール基の2位に結合しているピリジル基の窒素原子の位置は、本発明にかかる化合物中のA環の窒素原子の位置とは異なる。

【0008】

また、上記特許文献1に記載の化合物は、ベンズイミダゾール基中のベンゼン環上の置換基は、1つであるのに対して、本発明に係る化合物（I）では、少なくとも置換基を2有しており、構造上異なる。

【0009】

【特許文献1】EP 0260744号公報

【非特許文献1】ガーフィンケル（Garfinkel D）ら著、「コンピューターモデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ（Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells）」、アメリカンジャーナル フィジオロジー（American Journal Physiology）、第247巻(3 Pt 2) 1984年、p527-536

【非特許文献2】グルペ（Gruppe A）ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス（Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis）」、セル（Cell）、第83巻、1995年、p69-78

【非特許文献3】フェレ（Ferre T）ら著、「コレクション ディアベティック アルターネイションズ バイ グルコキナーゼ（Correction of diabetic alterations by glucokinase）」、

Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230

【非特許文献4】ビオンネット (Vionnet N) ら著、「ノンセンス ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コージイーズ アーリー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンデント ディアベテス メリイタス (Non-sense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)」、ネイチャー ジェネティクス (Nature Genetics)、第356巻、1992年、p721-722

【非特許文献5】グレイサー (Glaser B) ら著、「ファミリアル ハイパーアンシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション (Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニュー イングランド ジャーナル メディシン (New England Journal of Medicine)、第338巻、1998年、p226-230

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

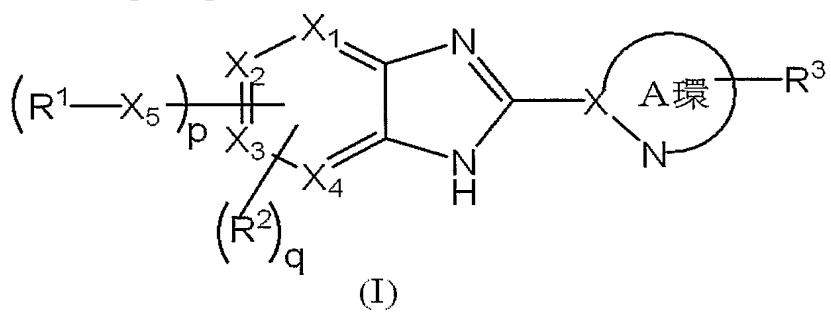
本発明に係る化合物は上記記載のように、既存の糖尿病薬に優る薬効を有していること、既存の糖尿病薬には有していなかった新たな薬効の開発が可能であること等の利点がある。

そこで、本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、鋭意研究した結果、式(I)で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式(I)

【0012】

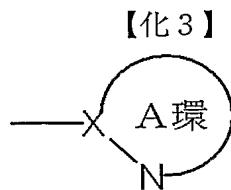
【化2】



【0013】

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁、X₂、X₃ 及びX₄は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(I-I)]

【0014】



(II)

【0015】

で表される5乃至6員の单環の含窒素ヘテロ芳香環式基を示すか、或いは、該ヘテロ環とフェニル基又は6員の含窒素ヘテロ芳香環式基とが縮合した双環基を示し、

R^1 は、それぞれ独立して、アリール-Z¹-、ヘテロ環-Z¹-、C₃-₇シクロアルキル-Z¹-、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、-(CH₂)₁-₄-CH₃-_aF_a 及び-CH(OH)CH₃-_aF_a からなる群より選択される基を示し（該R¹は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい）、X₅は、それぞれ独立して、-O-Z-、-O-Z-O-Z-、-C(O)O-Z-、-OC(O)-Z-、-S-Z-、-SO-Z-、-SO₂-Z-、-N-(R⁶)-Z-、-N(R⁶)SO₂-Z-、-S(O)₂N(R⁶)-Z-、-(CH₂)₁-₄-、-N(R⁶)C(O)-Z-、-N(R⁶)-C(O)N(R⁶)-Z-、-C(O)N(R⁶)-Z-、-C(O)N(R⁶)-Z-、-C(O)N(R⁶)S(O)₂-Z-、-S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-、-C(O)-Z-、-Z-、-C(O)-Z-O-Z-、-N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-、-O-Z-N(R⁶)-Z-、-O-C(O)-Z-O-Z-、-N(R⁶)-Z-C(O)又は単結合を示し、

Zは、それぞれ独立して、単結合、C₂-₆アルケニレン又は-(CH₂)_r-C(R⁶_a)₂-(CH₂)_s-を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁-₄OH、-CH₃-_aF_a、-(CH₂)₁-₄CH₃-_aF_a、-OCH₃-_aF_a、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁-₄アルキル、-N-ジ-C₁-₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁-₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、(CH₂)₀-₃アリール、(CH₂)₀-₃ヘテロ環、(CH₂)₀-₃C₃-₇シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁-₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁-₆アルキル-ハロゲン、OC₁-₆アルキル、(CH₂)₀-₃S(O)₀-₂R⁷、SH、SO₃、オキソ、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀-₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀-₃COOH、(CH₂)₀-₃-O-(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃C(O)(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀-₃C(O)NH₂、(CH₂)₀-₃C(O)NH(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃NH(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃NHC(O)(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃C(O)NHS(O)₂-R⁷及び(CH₂)₀-₃S(O)₂NHC(O)-R⁷ からなる群よりそれぞれ独立して、1又は2以上選択される前記A環上に有していてもよい置換基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁-₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、N-C₁-₄アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁-₄アルキルアミノ又はOC₁-₄アルキルで置換されていてもよい。）、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH₃-_aF_a、CN、アミノ、C₁-₆アルキル、-OC₁-₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁-₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁-₆アルキル又は-C(O)OC₁-₆アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R⁵-X₆を示し、

R^5 は、ハロゲン、C₁-₆アルキル、-OC₁-₆アルキル、-CH₃-_aF_a、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び-C(O)OC₁-₆アルキルからなる群より選択

される基を示し、

X_6 は、独立して、前記 X_5 と同様の基を示し、

Z^1 は、それぞれ独立して、単結合、 C_{2-6} アルケニレン又は $-(CH_2)_r-C(R^6)^a$
 $-(CH_2)_s-$ を示し、

R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-4} アルキル-O-C₁₋₄ アルキルを示し、

R^{6a} は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は $-C_{2-4}$ アルキル-O-C₁₋₄ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、 $COOH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $N(R^6)$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキルOC(O)C₁₋₆ アルキル、 $C(OH)(C_{1-6}$ アルキル) C_{1-6} アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄ アルキル、-N-ジ-（ C_{1-4} アルキル）及び OC_{1-4} アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。）、

a は、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

p は、1乃至3の整数を示し、

q は、0乃至3の整数を示し、

かつ、 $p+q$ は、2、3又は4を示し、

r は、0乃至3の整数を示し、

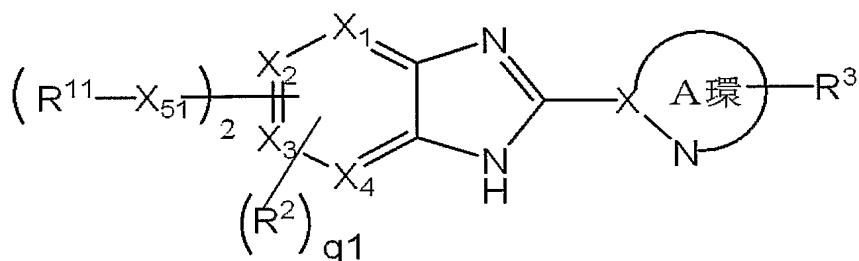
s は、0乃至3の整数を示し、

かつ、 $r+s$ は4以下の整数を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(2) 式 (I-1)

【0016】

【化4】



(I-1)

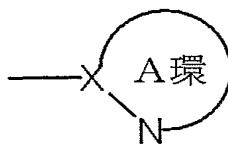
【0017】

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、

A環は、下記式 (II)

【0018】

【化5】



(II)

【0019】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R^{11} は、それぞれ独立して、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該 R^{11} は、そ

れぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。)、

X₅₁は、それぞれ独立して、-O-、-O-C₁-₆アルキル、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、R²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁-₄OH、-CH₃-_aF_a、-(CH₂)₁-₄CH₃-_aF_a、-OCH₃-_aF_a、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁-₄アルキル、-N-ジー(C₁-₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁-₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³は、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、(CH₂)₀-₃アリール、(CH₂)₀-₃ヘテロ環、(CH₂)₀-₃シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁-₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁-₆アルキル-ハロゲン、OC₁-₆アルキル、(CH₂)₀-₃S(O)₀-₂R⁷、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀-₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀-₃COOH、(CH₂)₀-₃-O-(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃C(O)(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀-₃C(O)NH₂、(CH₂)₀-₃C(O)NH(CH₂)₀-₃R⁷、(CH₂)₀-₃NHC(O)R⁷、(CH₂)₀-₃C(O)NHS(O)₂-R⁷及び(CH₂)₀-₃S(O)₂NHC(O)-R⁷からなる群より選択される基を示し(該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁-₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁-₄アルキルアミノ、N、N-ジーC₁-₄アルキルアミノ又はOC₁-₄アルキルで置換されていてもよい。)、

R⁴は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH₃-_aF_a、CN、アミノ、C₁-₆アルキル、-OC₁-₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁-₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル(該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁-₆アルキル又は-C(O)OC₁-₆アルキルで置換されていてもよい)からなる群より選択される基を示すか、或いは、R⁵-X₆を示し、

R⁵はハロゲン、C₁-₆アルキル、-OC₁-₆アルキル、-CH₃-_aF_a、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び-C(O)OC₁-₆アルキルからなる群より選択される基を示し、

X₆は、前記X₅と同様の基を示し、

R⁶は、独立して、水素、C₁-₆アルキル又はC₂-₄アルキル-O-C₁-₄アルキルを示し、

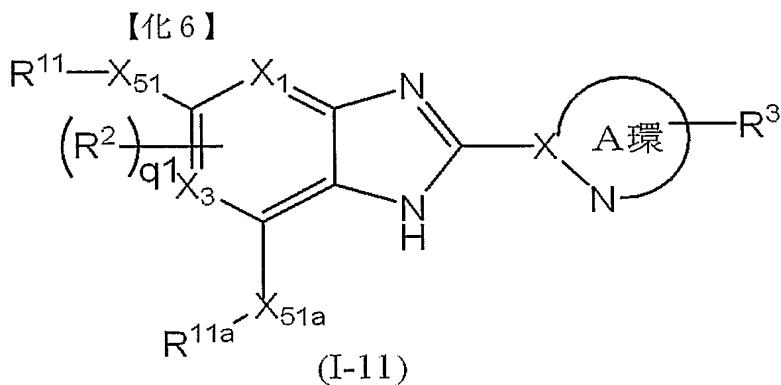
R⁷は、水素、C₁-₆アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃-₇シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁-₆アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁-₆アルキル、N(R⁶)C₁-₆アルキル、OC₁-₆アルキル、C₀-₆アルキルOC(O)C₁-₆アルキル、C(OH)(C₁-₆アルキル)アルキルC₁-₆アルキルを示し(該R⁷中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、C₁-₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁-₄アルキル、-N-ジー(C₁-₄アルキル)及びOC₁-₄アルキルで置換されていてもよい。)、

aは、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

q₁は、0乃至2の整数を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(3) 式(I-11)

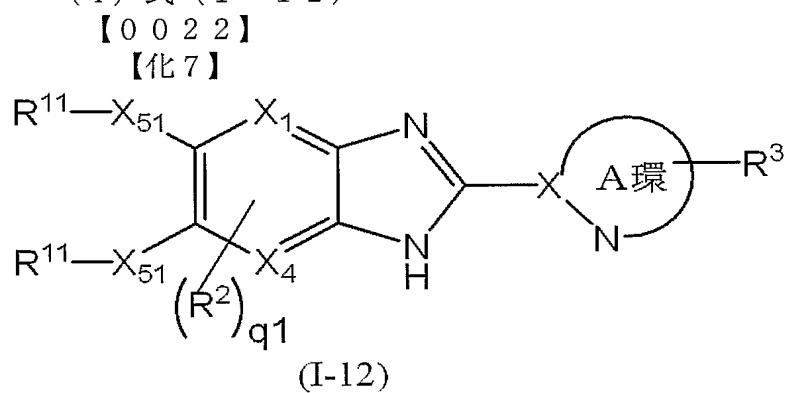
【0020】



【0021】

[式中、 X_{51a} は、前記 X_{51} と同様の基を示し、 R^{11a} は、前記 R^{11} と同様の基を示し、他の記号は前記と同じ]で表される前記(2)記載の化合物。

(4) 式(I-12)



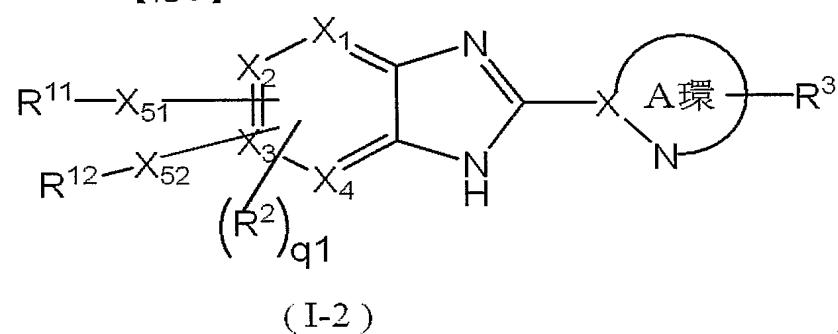
【0023】

[式中の記号は、それぞれ独立して、前記と同じ]で表される前記(2)の化合物。

(5) 式(I-2)

【0024】

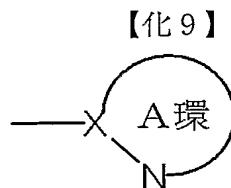
【化8】



【0025】

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(I-I)】

【0026】



(II)

【0027】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上のR³で置換されていてもよい）、

R¹ は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該R¹ は、それぞれ独立して、1乃至3のR⁴で置換されていてもよい。）、

R² は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OH、-CH_{3-a}F_a、-(CH₂)₁₋₄CH_{3-a}F_a、-OCH_{3-a}F_a、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ-(C₁₋₄アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R³ は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、(CH₂)₀₋₃アリール、(CH₂)₀₋₃ヘテロ環、(CH₂)₀₋₃シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、OC₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₃S(O)₀₋₂R⁷、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、(CH₂)₀₋₃NHSO₂R⁷、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃-O-(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH₂、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(C₁₋₄アルキル)R⁷、(CH₂)₀₋₃NHC(O)R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NHS(O)R⁷及び(CH₂)₀₋₃S(O)₂NHC(O)-R⁷からなる群より選択される基を示し（該R³中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、N-C₁₋₄アルキルアミノ、N、N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ又はOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい。）、

R⁴ は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、C₁₋₆アルキル又は-C(O)OC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R⁵-X₆を示し、

R⁵ は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-CH_{3-a}F_a、CN、ヒドロキシ、アミノ、COOH及び-C(O)OC₁₋₆アルキルからなる群より選択される基で置換されていてもよく、

R⁷ は、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁₋₆アルキル、N(R⁶)C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルOC(O)C₁₋₆アルキル、C(OH)(C₁₋₆アルキル)アルキルC₁₋₆アルキルを示し（該R⁷中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ-(C₁₋₄アルキル)及びOC₁₋₄アルキルで1又は2以上置換されていてもよい。）、

X₆ は、それぞれ独立して、前記X₅と同様の基を示し、

X_{5 1} は、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、

X_{5 2} は、-O-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-S(O)₂N-又は-N-S(O)₂-を示し、

$R^{1\sim 2}$ は、炭素数3乃至8の低級アルキル基、炭素数3乃至8のシクロアルキル基（該低級アルキル基又はシクロアルキル基中の炭素原子の1乃至3が、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよい（窒素原子、硫黄原子、酸素原子が $X_{5\sim 2}$ に結合する位置は、除く）（該 $R^{1\sim 2}$ は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい）を示し、

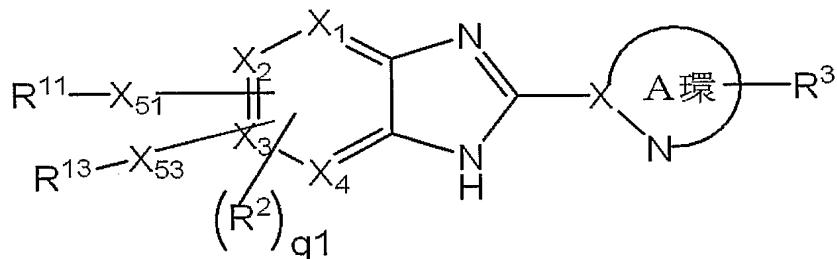
aは、それぞれ独立して、1、2又は3を示し、

q1は、0乃至2の整数を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(6) 式(I-3)

【0028】

【化10】



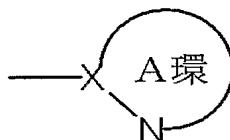
(I-3)

【0029】

[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、下記式(I-I)]

【0030】

【化11】



(II)

【0031】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し（該A環は、1又は2以上の R^3 で置換されていてもよい）、

$R^{1\sim 1}$ は、アリール基又はヘテロアリール基を示し（該 $R^{1\sim 1}$ は、それぞれ独立して、1乃至3の R^4 で置換されていてもよい。）、

$R^{1\sim 3}$ は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する脂肪族ヘテロ環基を示し、

R^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_1\sim 4OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_1\sim 4CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、アミノ、 $-NH-C_1\sim 4$ アルキル、 $-N-gei-(C_1\sim 4$ アルキル)、CN、ホルミル、フェニル及びC₁~6アルキルで置換されていてもよいヘテロ環からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、 $(CH_2)_0\sim 3$ アリール、 $(CH_2)_0\sim 3$ ヘテロ環、 $(CH_2)_0\sim 3$ シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁~6アルキル-OH、ハロゲン、C₁~6アルキル-Halogen、OC₁~6アルキル、 $(CH_2)_0\sim 3S(O)_0\sim 2R^7$ 、SH、SO₃、チオキソ、アミノ、CN、 $(CH_2)_0\sim 3NHSO_2R^7$ 、 $(CH_2)_0\sim 3COOH$ 、 $(CH_2)_0\sim 3-O-(CH_2)_0\sim 3R^7$ 、 $(CH_2)_0\sim 3C(O)(CH_2)_0\sim 3R^7$ 、 $(CH_2)_0\sim 3C(O)OR^7$ 、 $(CH_2)_0\sim 3C(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_0\sim 3C(O)NH(CH_2)_0\sim 3R^7$ 、 $(CH_2)_0\sim 3NH(CH_2)_0\sim 3R^7$ 、 $(CH_2)_0\sim 3N$

$\text{HC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2-\text{R}^7$ 及び $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^7$ からなる群より選択される基を示し（該 R^3 中のアルキル鎖、シクロアルキル環又はヘテロ環は、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、 $\text{N}-\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、N、N-ジ- C_{1-4} アルキルアミノ又は $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい。）、

X_{51} は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ -又は $-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$ を示し、

X_{53} は、単結合を示し、

R^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ 、CN、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環及びフェニル（該ヘテロ環は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該フェニルは、 C_{1-6} アルキル又は $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、 R^5-X_6 を示し、

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ 、フェニル、ナフチル、ヘテロ環及び C_{3-7} シクロアルキルからなる群より選択される基を示し、 R^5 はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_{3-a}\text{F}_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 COOH 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキルからなる群より選択される基で1又は2以上置換されていてもよく、

X_6 は、前記 X_5 と同様の基を示し、

R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルを示し、

R^7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ環、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-OH、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{0-6} アルキル-O-C(O)-C₁₋₆ アルキル、 $\text{C}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) アルキル-C₁₋₆ アルキルを示し（該 R^7 中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{N}-\text{ジ-}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) 及び OC_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。）、

a は、それぞれ独立して、1、2 又は3 を示し、

q 1 は、0 乃至 2 を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(7) X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 の全てが炭素原子である前記(1) 乃至(6) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(8) 5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(3-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフォルオロ酢酸塩、
 5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)エチル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフォルオロ酢酸塩、
 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 6-(3-メトキシフェノキシ)-4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-メトキシフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-シアノフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、
 6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(2-メトキシピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-カルバモイルフェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメ
 チルカルバモイルフェノキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル
 - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 3- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ベンゾニトリル、
 5- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリジン-2-カルボニトリル、
 1- (2- (6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン
 - 2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
 ン、
 1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (キノリン-6-イルオキシ) 3H-ベンズ
 イミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-メチル-ベンゾニトリル、
 1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (キノリン-3-イルオキシ) 3H-ベンズ
 イミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 1- (2- (6- (4-アセチルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベン
 ズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンゼンスルホニアミド、
 1- (2- (6- (4- (プロパン-2-スルホニル) フェノキシ) - 2-ピリジン
 - 2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
 ン、
 1- (2- (6- (4-ヒドロキシメチルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N, N-ジメチル-ベンズアミド、
 4- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - N-メチル-ベンズアミド、
 1- (2- (2-ピリジン-2-イル-6- (4- (ピロリジン-1-カルボニル) フ
 ェノキシ) - 3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノ
 ン、
 1- (2- (6- (4- (5-メチル-(1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル) -
 フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) ピロリ
 ジン-1-イル) - エタノン
 1- (2- (6- (3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-
 イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、
 5- (6- (1-アセチル-ピロリジン-2-イル) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) - ピリミジン-2-カルボニトリル、
 2- (6- (4-フルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミ
 ダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
 2- (6- (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-ベ
 ンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
 2- (6- (4-ジメチルカルバモイルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3H-
 ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-カルボキサミド、
 1- (2- (6- (4-メタンスルホニルフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) - ピロリジン-1-イル) - エタノン、

ニルーピリジン-3-イルオキシ) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
 -1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -7-フルオロー-2-ピリジン-2-イル-6
 -(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -6- (4-メタンスルホ
 ニルーフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -6- (4-エタンスルホ
 ニルーフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) -6- (4-エタンスルホ
 ニルーフェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) -6- (4-エタンスルホニルフェノキシ)
 -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) -6-
 (4-エタンスルホニルフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダ
 ゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2- (1H-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-クロロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオ
 キシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-フルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イル
 オキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) -1H-ベンズイミダゾ
 ゾール、
 4-(2, 3-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2-シアノフェノキシ) -6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオ
 キシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ) -6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 4-(ピリジン-2-イルスルファニル) -6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3
 -イルオキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 2-ヒドロキシ-1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-1-フェノキシ) -2-ピ
 リジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -
 エタノン、
 1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタンチオン、
 2-フルオロー-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ) -2-ピリジン
 -2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノ
 ン、

1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル-ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-1 - イル) - エタノン、
 5 - (6 - (1 - アセチル-ピロリジン-2 - イル) - 2 - ピリジン-2 - イル-1 H - ベンズイミダゾール-5 - イルオキシ) - ピリジン-2 - カルボニトリル、
 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-1 - イル) - 2 - メチルアミノ-エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール-3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-1 - イル) - エタノン、
 5 - (6 - (1 - アセチル-ピロリジン-2 - イル) - 2 - ピラジン-2 - イル-1 H - ベンズイミダゾール-5 - イルオキシ) - ピリジン-2 - カルボニトリル、
 シス-1 - (4 - フルオロ-2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-1 - イル) - エタノン、
 1 - (4, 4 - ジフルオロ-2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-1 - イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (5 - メチル-(1, 2, 4)オキサジアゾール-3 - イル) - ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-1 - イル) - エタノン、
 1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノール、
 1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル-ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル-ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル-ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル-ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (4 - エタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (4 - エタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピラジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (6 - エタンスルホニル-ピリジン-3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - イル) - プロパン-1 - オン、
 (2 R, 4 S) - 4 - フルオロ-1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン-2 - イル-3 H - ベンズイミダゾール-5 - イル) - ピロリジン-2 - カルボキサミド、

1-((2R, 4S)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル)-エタノン 又は

1-((2R, 4S)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル)-エタノンである化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1)～(3)からなる医薬組成物

(1) 前記(1)乃至(8)のいずれかに記載の化合物、

(2) 以下の(a)～(g)からなる群より選択される1又は2以上の化合物

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- (b) ビスーグアニド
- (c) PPAR アゴニスト
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ 阻害剤
- (g) インスリン
- (h) DP-IV 阻害剤

(3) 薬学的に許容される担体、

(10) 前記(1)乃至(8)のいずれかに記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

(11) 前記(1)乃至(9)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防のための薬剤、

(12) 前記(1)乃至(9)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防のための薬剤、
に関する。

【発明の効果】

【0032】

式(I)で表される本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩は、強力なグルコキナーゼ活性を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

【0033】

「アリール」とは、好ましくは、炭素数6乃至14の炭化水素芳香環を意味し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル等が挙げられる。

【0034】

「ヘテロ環」とは、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の、3乃至12原子から構成される単環の又は縮合した双環であって、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環の構成原子として少なくとも1つ有する。該ヘテロ環内に、ヘテロ原子が2以上存在する場合には、これらは同一又は異なっていてもよい。該ヘテロ環内にメチレン基を有する場合には、該メチレン鎖は、-C(O)-、硫黄原子、S(O)又はS(O)₂で置き換わっていてもよく、また、該ヘテロ環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子は、N-オキサイドを形成していてもよい。該ヘテロ環の結合位置は、通常、該環中の炭素原子又は窒素原子である。

該ヘテロ環は、好ましくは、飽和した、一部飽和した若しくは不飽和の、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3、該環の構成原子として有する4乃至7員の单環又は9若しくは10員の縮合環が挙げられる。該4乃至7員の单環又は9若しくは10員の縮合環中にメチレン基を有する場合には、該メチレン基は、-C(O)又は硫黄原子で置き換わっていてもよく、さらに、該硫黄原子は、酸化されて

、S(O)又はS(O)₂となっていてもよく、また、該ヘテロ環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子はN-オキサイドを形成していてもよい。

【0035】

該ヘテロ環としては、具体的には、例えば、アゼチジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、アゼバニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2-ベンゾオキソリノニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2, 4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-(1, 3, 4)-(4-トリアゾリニル)、2-オキサゾリジノニル、5, 6-ジヒドロウラシリル、1, 3-ベンゾジオキソリル、1, 2, 4-オキサジアゾリニル、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、4-チアゾリドニル、モルホリニノ、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキサゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソインドリル、ピペラジニル、チオモルホリノ、1, 1-ジオキソチオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジオキソラニル、ホモピペラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、ピラニル、インドリル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、4-ピリドニル、キノリル又はイソキノリニルが挙げられる。

これらのうち、5又は6員の单環のヘテロ環としては、具体的には、例えば、イソオキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2, 5-ジオキソピロリドニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ピラゾリル、アゼチジニル、ピペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルが挙げられる。

また、該ヘテロ環のうち、双環のヘテロ環としては、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、シンノリニル又はナフチリジニル等が挙げられる。

【0036】

「C₁-6アルキル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数1乃至6のアルキルを意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0037】

「C₂-6アルケニル」とは、直鎖状又は分岐を有する炭素数2乃至6のアルケニルを意味し、例えば、アリル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、1-ペンテニル基等が挙げられる。

【0038】

「C₂-6アルキニル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数2乃至6のアルキニルを意味し、例えば、エチニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基又は2-メチル-2-ブチニル基等が挙げられる。

「C₃-7シクロアルキル」とは、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0039】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 4 & 0 \end{bmatrix}$$

「C₁ - 6 アルキル-OH」としては、例えば、ヒドロキシメチレン、ヒドロキシエチレン等が挙げられる。

[0 0 4 1]

「C₁ - 6 アルキル-ハロゲン」としては、例えば、クロロメチレン、フルオロメチレン、クロロエチレン又はフルオロエチレン等が挙げられる。

[0 0 4 2]

「-O-C₁-₄アルキル」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はテルト-ブトキシが挙げられる。

[0 0 4 3]

「-C(O)OC₁-₆アルキル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

[0 0 4 4]

「-NH-C₁₋₄アルキル」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又は2-メチルブチルアミノ等が挙げられる。

【0045】

「-N-ジ-C₁-₄アルキル」としては、例えば、ジメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、2-メチルブチル-1-メチルアミノ等が挙げられる。また、「-N-ジ-C₁-₄アルキル」中の同一又は異なるC₁-₄アルキルが窒素原子と一緒にになって、環を形成していてもよく、該環の具体例としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン等が挙げられる。

【0 0 4 6】

「 $\text{C H}_3 - \text{a F}_a$ 」は、メチル基中の1乃至3の水素原子がフッ素原子で置換された基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチル基等が挙げられる。

[0047]

「 $(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 」としては、例えば、2, 2-ジフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル等が挙げられる。

aは、1乃至3の整数を示す。

[0 0 4 8]

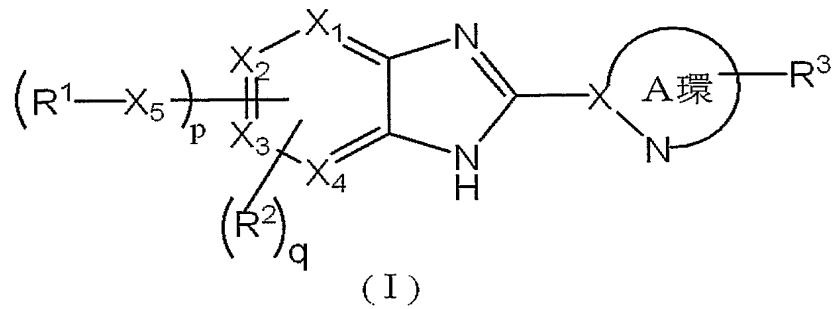
本発明に係る前記式(I)で表される化合物について更に具体的に開示するために、式(I)、(I-2)及び(I-3)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

【0049】

本発明に係る式 (I)

[0050]

【化 1 2】



【 0 0 5 1 】

で表される化合物について説明する。

R^1 は、それぞれ独立して、アリールー Z^1 ー、ヘテロ環ー Z^1 ー、 C_{3-7} シクロアルキルー Z^1 ー、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ー(CH_2)₁₋₄ー CH_3-aF_a 及びー $CH(OH)CH_3-aF_a$ からなる群より選択される基を示す。

R^1 が示す「アリールー Z_1 ー」とは、前記定義のアリールと Z_1 とが結合した基を意味する。

Z_1 は、それぞれ独立して、単結合、 C_{2-6} アルケニレン又はー(CH_2)_rー $C(R^{6a})_2$ ー(CH_2)_sーを意味する。

Z_1 が示す「 C_{2-6} アルケニレン」とは、具体的には、例えば、エテニレン、2-プロペニレン、2-ブチニレン等が挙げられる。

Z_1 が示す「ー(CH_2)_rー $C(R^{6a})_2$ ー(CH_2)_sー」において、 r は、0乃至3の整数を示し、 s は、0乃至3の整数を示し、 R^{6a} は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル又はー C_{2-4} アルキルー OC_{1-4} アルキルを示す。

Z_1 が示す「ー(CH_2)_rー $C(R^{6a})_2$ ー(CH_2)_sー」とは、具体的には、例えば、イソプロピル基、シクロプロピル基、エチル基、シクロブチル基等が挙げられる。

R^1 が示す「ヘテロ環ー Z_1 ー」とは、前記定義のヘテロ環と Z_1 とが結合した基を意味する。該ヘテロ環は、前記定義のヘテロ環と同様の基を意味し、好ましくは、飽和した、一部飽和した若しくは不飽和の、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3、該環の構成原子として有する4乃至7員の单環又は9若しくは10員の縮合環が挙げられる。また、該4乃至7員の单環又は9若しくは10員の縮合環中にメチレン基を有する場合には、該メチレン基は、ー $C(O)$ 又は硫黄原子で置き換わっていてもよい。さらに、該硫黄原子は、酸化されて、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ となっていてもよい。また、該ヘテロ環内に窒素原子を有する場合には、該窒素原子はN-オキサイドを形成していてもよい。

該ヘテロ環のうち、4乃至7員の单環のヘテロ環としては、具体的には、例えば、アゼチジニル、イソキサゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、2, 5-ジオキソピロリドニル、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、アゼパニル、ピペリジル、ピペラジニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、インドリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル又はピリジルが挙げられる。また、該ヘテロ環のうち、双環のヘテロ環としては、例えば、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ピリドイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基又はナフチリジニル基等が挙げられる。

【0052】

R^1 が示す「 C_{3-7} シクロアルキルー Z_1 ー」とは、前記定義の C_{3-7} シクロアルキルと前記 Z_1 とが結合した基を意味する。

【0053】

R^1 が示す「 C_{1-6} アルキル」は、前記定義と同様の基を意味する。

【0054】

R^1 が示す「 C_{2-6} アルケニル」は、前記定義と同様の基を意味する。

【0055】

R^1 が示す「 C_{2-6} アルキニル」は、前記定義と同様の基を意味する。

R^1 が示す「ー(CH_2)₁₋₄ー CH_3-aF_a 」としては、具体的には、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基等が挙げられる。

R^1 としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリールー Z^1 ー、ヘテロ環ー Z^1 ー、 C_{3-7} シクロアルキル (CH_2)₀₋₂、ー(CH_2)₁₋₄ー CH_3-aF_a が好ましく、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、フェニルー Z^1 ー又はヘテロ環

$-Z^1-$ がより好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、アリル、フェニル、2-エチルブチル、フェニル-Z¹-、シクロ環-Z¹-、モルホリノ-Z¹-、アゼチジニル-Z¹-、ピペリジニル-Z¹-、ピペラジニル-Z¹-、ピロリジニル-Z¹-、テトラヒドロー-2H-ピラニル-Z¹-、インキサゾリル-Z¹-、オキサゾリル-Z¹-、ピリジル-Z¹-、ピリミジニル-Z¹-、チアゾリル-Z¹-、チエニル-Z¹-又はイソインドリル-Z¹-がさらに好みしい。

R¹ は、1乃至3のR⁴ で置換されていてもよい。R¹ が、置換基として、R¹ 上に、2又は3のR⁴ を有している場合には、R⁴ は同一又は異なっていてもよい。

R⁴ は、ハロゲン、-CH_{3-a}F_a、CN、アミノ、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-COOH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環、及びフェニル（該フェニルは、C₁₋₆アルキル又は-C(O)OC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）からなる群より選択される基を示すか、或いは、R⁵-X₆ を示す。

R⁴ が示す「ハロゲン」とは、前記定義と同様の基を意味する。

R⁴ が示す「-CH_{3-a}F_a」とは、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基が挙げられる。

R⁴ が示す「C₁₋₆アルキル」とは、前記定義と同様の基が挙げられる。

R⁴ が示す「-OC₁₋₆アルキル」とは、ヒドロキシ基の有する水素原子が前記「C₁₋₆アルキル」で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

R⁴ が示す「-C(O)OC₁₋₆アルキル」とは、カルボキシル基の有する「水素原子」が前記「C₁₋₆アルキル」で置換された基を意味し、より具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

R⁴ が示す「ヘテロ環」は、前記定義の「ヘテロ環」と同じ基を意味する。

また、R⁴ が示す「フェニル基」は、前記「C₁₋₆アルキル」又は「-C(O)OC₁₋₆アルキル」で置換されていてもよい。

R⁴ が示す「C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニル基」としては、より具体的には、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基等が挙げられる。

R⁴ が示す「-C(O)OC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニル基」としては、より具体的には、例えば、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-プロポキシカルボニルフェニル基、3-プロポキシカルボニルフェニル基、4-プロポキシカルボニルフェニル基、2-イソプロポキシカルボニルフェニル基、3-イソプロポキシカルボニルフェニル基、4-イソプロポキシカルボニルフェニル基等が挙げられる。

R⁵ は、水素原子、C₁₋₆アルキル、-CH_{3-a}F_a、フェニル、ナフチル、ヘテロ環又はC₃₋₇シクロアルキルを示す。

R⁵ が示す「C₁₋₆アルキル」とは、前記定義の「C₁₋₆アルキル」と同じ基を示す。

【0056】

R⁵ が示す「ヘテロ環」とは、前記定義の「ヘテロ環」と同様の基が挙げられ、これらのうち、R⁵ のヘテロ環としては、飽和した、一部飽和した若しくは不飽和の、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至4有する单環を示す。

すか、或いは、該单環とフェニル基又はピリジル基とが縮合した9若しくは10員の双環が好ましい。

【0057】

R^5 が示す「 $C_3 - 7$ シクロアルキル」とは、前記定義と同様の基を示す。

R^5 としては、 $C_1 - 6$ アルキル、フェニル、ヘテロ環又は $C_3 - 7$ シクロアルキルが好ましく、 $C_1 - 6$ アルキル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルが好ましく、メチル、エチル、イソプロピル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソリル又はシクロペンチルがさらに好ましい。

また、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-CH_3 - a F_a$ 、CN、ヒドロキシ、アミノ、 $-COOH$ 及び $-C(O)OC_1 - 6$ アルキルからなる群より1又は2以上選択される基で置換されていてもよく、 R^5 がこれらの置換基を2以上有している場合には、これらは同一又は異なっていてもよい。

R^5 上の置換基としては、ヒドロキシ、CN、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキル又はハロゲンが好ましく、ヒドロキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ アルキルがより好ましく、ヒドロキシ、メチル、tert-ブチル、メトキシ、クロロ又はフルオロがさらに好ましい。

X_5 は、 $-O-Z-$ 、 $-O-Z-O-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-OC(O)-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N-(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-エチニル-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-C(O)-$

又は単結合を示す。該 X_5 のうち、 $-Z-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-S-Z-$ 、 $-SO-Z-$ 、 $-SO_2-Z-$ 、 $-N-(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-C(O)N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)SO_2-Z-$ 、 $-O-Z-N(R^6)-Z-$ 、単結合又は $-N(R^6)-Z-C(O)-$ が好ましく、 $-Z-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-C(O)Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-N(R^6)-C(O)-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、単結合又は $-N(R^6)-Z-C(O)-$ がより好ましく、 $-Z-$ 、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-C(O)Z-$ 、 $-C(O)O-Z-$ 、 $-C(O)-Z-O-Z-$ 、 $-N(R^6)-Z-$ 、 $-N(R^6)C(O)-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 又は $-N(R^6)-Z-C(O)-$ 、単結合がさらに好ましく、 $-CH=CH-Z-$ 、 $-O-Z-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-Z-$ 、単結合又は $-C(O)Z-$ が特に好ましい。

【0058】

Z は、単結合、 $C_2 - 6$ アルケニレン又は $-(CH_2)_r-C(R^{6a})_2-(CH_2)_s-$ を示す。これらのうち、単結合、 $-(CH_2)_{1-2}-$ 又は $-(CH_2)_r-C(R^{6a})_2-(CH_2)_s-(R^{6a})$ は、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルを示す) が好ましく、単結合、 $-(CH_2)_{1-2}$ 又は $-(CH_2)_r-C(R^{6a})_2-(CH_2)_s-(R^{6a})$ は、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルを示し、かつ、 r 及び s が独立して、0又は1) がより好ましく、単結合、 $-CH_2-$ 又は $-C(CH_3)_2-$ がさらに好ましい。 X_6 は、前記 X_5 と同様の基を意味し、単結合、 $-Z-$ 、 $-O-C(O)-Z-$ 、 $-C(O)-Z-$

$O) - O - Z -$ 、 $- C(O) - Z -$ 、 $- N(R^6) - C(O) - Z -$ 、 $- C(O) - N(R^6) - Z -$ 、 $- S(O)_2 - Z -$ 、 $- N(R^6)S(O)_2 - Z -$ 又は $- S(O)_2N(R^6) - Z -$ が好ましく、単結合、 $- Z -$ 、 $- O - Z -$ 、 $- O - C(O) - Z -$ 、 $- C(O) - Z -$ 、 $- N(R^6) - C(O) - Z -$ 、 $- N(R^6)S(O)_2 - Z -$ 又は $- S(O)_2 - Z -$ がより好ましく、単結合、 $- OC(O) -$ 、 $- C(O) -$ 、 $- O - CH_2 -$ 、 $- N(CH_3) - C(O) - CH_2 -$ 、 $- NH - C(O) -$ 又は $- S(O)_2 -$ がさらに好ましい。

【0059】

R^4 としては、ハロゲン、 $CH_3 - aFa$ （好ましくはトリフルオロメチル）、 $OC_3 - aFa$ （好ましくは、トリフルロメトキシ）、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $COOH$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-3}COOH$ 、 $C(O) -$ フェニル、 SO_2NH_2 、ヒドロキシ、オキソ、ヘテロ環又はフェニル（該フェニル基は、1又は2以上の水素、 C_{1-6} アルキル又は $C(O)O - C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）が好ましく、ハロゲン、 CN 、 C_{1-6} アルキル、オキソ、ヘテロ環、 OC_{1-6} アルキル又は $COOH$ がより好ましい。

【0060】

また、 R^4 が $-N(R^6) - C(O) - Z -$ 又は $-N(R^6)S(O)_2 - Z -$ である場合であって、 R^5 及び R^6 が共にアルキルである場合には、 R^5 、 R^6 及び窒素原子が一緒になって、ヘテロ環を形成していてもよい。

pは、1乃至3の整数を示す。

【0061】

pとしては、2又は3であることが好ましく、2であることがより好ましい。

【0062】

pが2又は3である場合には、 $-X_5 - R^1$ は、同一又は異なっていてもよい。以上より、 $-X_5 - R^1$ （該 R^1 は、1乃至3の前記の R^4 で置換されていてもよい。）としては、具体的には、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルファニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-イソプロピルフェノキシ基、3-イソプロピルフェノキシ基、4-イソプロピルフェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、2-エチルフェノキシ基、3-エチルフェノキシ基、4-エチルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-ヒドロキシフェノキシ基、3-ヒドロキシフェノキシ基、4-ヒドロキシフェノキシ基、2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2-ヒドロキシエチルフェノキシ基、3-ヒドロキシエチルフェノキシ基、4-ヒドロキシエチルフェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基、2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、3-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、2, 5-ジフルオロフェノキシ基、2, 4-ジフルオロフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、2-ジフルオロメトキシフェノキシ基、3-ジフルオロメトキシフェノキシ基、4-ジフルオロメトキシフェノキシ

基2-トリフルオロメトキシフェノキシ基、3-トリフルオロメトキシフェノキシ基、4-トリフルオロメトキシフェノキシ基、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシフェニルスルファニル基、3-メトキシフェニルスルファニル基、4-メトキシフェニルスルファニル基、2-メトキシフェニルメチルスルファニル基、3-メトキシフェニルメチルスルファニル基、4-メトキシフェニルメチルスルファニル基2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基2-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、3-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-3-イルスルファニル基、ピリジン-4-イルスルファニル基、ピリジン-2-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-3-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-4-イルスルホニルアミノ基ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-4-イルオキシ基、6-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、6-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、3-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、4-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、5-メトキシピリジン-2-イルオキシ基2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、6-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、4-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ基、4-ジメチルカルバモイル-ピリジン-3-イルオキシ基、2-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、6-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、2-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、

4-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、2-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、3-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル基又は4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、2-オキソシクロペンチルオキシ基、2-オキソシクロヘキシルオキシ基、3-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロピラニル基、1-アセチルピロリジン-2-イル基、2-アセチルピロリジン-1-イル基、1-アセチルピペリジン-2-イル基、1-エチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-エチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-エチルカル

ボニルーピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピル-ピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシエチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-メトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-エトキシメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-エトキシメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-メチルピロリジン-2-イル基、2-メチルピロリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-2-イル基、1-エチルピロリジン-2-イル基、2-エチルピロリジン-1-イル基、1-エチルピペリジン-2-イル基、1-フェニルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、1-フェニルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-フェニルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-フェネチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ベンジルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ベンジルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ベンジルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-メチルアミノメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-シクロヘキシルカルボニル-ピペリジン-1-イル基、1-（1-メチル-3-オキソブチルカルボニル）-ピロリジン-2-イル基、2-（1-メチル-3-オキソブチルカルボニル）-ピペリジン-2-イル基、1-（1-メチル-3-オキソブチルカルボニル）-ピロリジン-1-イル基、1-（1-メチル-3-オキソブチルカルボニル）-ピペリジン-2-イル基、1-メタンスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-メタンスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-エタンスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-エタンスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-エタンスルホニル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルスルホニル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルメチル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルメチル-ピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルエチル-ピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルエチル-ピペリジン-1-イル基、1-カルバモイルエチル-ピペリジン-2-イル基、1-（ピロリジン-2-イルカルボニル）-ピロリジン-2-イル基、2-（ピロリジン-2-イルカルボニル）-ピロリジン-1-イル基、1-（ピロリジン-2-イルカルボニル）-ピペリジン-2-イル基、1-（ピリミジニル-2-イル）-ピロリジン-2-イル基、2-（ピリミジニル-2-イル）-ピロリジン-1-イル基、1-（ピリミジニル-2-イル）-ピペリジン-2-イル基、1-（ピラジニル-2-イル）-ピロリジン-1-イル基、1-（ピラジニル-2-イル）-ピペリジン-2-イル基、1-（ピリジル-2-イル）-ピロリジン-2-イル基、2-（ピリジル-2-イル）-ピロリジン-1-イル基、1-（ピリジル-2-イル）-ピペリジン-

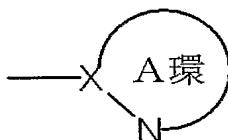
2-イル基、1-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-3-イル)ピロリジン-1-イル基、1-(ピリジル-3-イル)ピペリジン-2-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-2-イル基、2-トリフルオロメチルカルボニル-ピロリジン-1-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニル-ピペリジン-2-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル)ピロリジン-2-イル基、2-(2-メチルアミノアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピロリジン-1-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル基、1-n-プロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルアミノアセチル-ピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルアミノアセチル-ピペリジン-2-イル基等が挙げられる。

【0063】

A環は、式(I)

【0064】

【化13】



(II)

【0065】

で表される5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示すか、又は該ヘテロ芳香環とフェニル基若しくはピリジル基とが縮合した基を意味する。

Xは、炭素原子又は窒素原子を示す。

A環としては、5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基が好ましい。

5乃至6員の含窒素芳香環式基である場合のA環としては、より具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリドチアゾリル基又はピラゾリル基が好ましく、ピリジル基、ピラジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリル基又はピラゾリル基がより好ましい。

5乃至6員の含窒素芳香環式基とフェニル基又はピリジル基とが縮合した双環である場合のA環としては、より具体的には、例えば、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基が挙げられる。

【0066】

また、該A環は、1又は2以上のR³で示される置換基を該環内に1又は2有していてもよく、A環上の置換基が2以上存在する場合には、これらは同一又は異なっていてよい。

【0067】

R³としては、前記記載のR³のうち、ヒドロキシ、CN、アミノ、SO₃、オキソ、チオキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-OH、OC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-ハロゲン、(CH₂)₀₋₃COOH、(CH₂)₀₋₃C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃R⁷、(CH₂)₀₋₃S(

O) $_0 - 2 R^7$ 、 $- (CH_2)_0 - 3 N(R^6) S(O)_2 R^7$ 、 $- (CH_2)_0 - 3 C(O) N(R^6) S(O)_2 R^7$ 又は $- (CH_2)_0 - 3$ ヘテロ環が好ましく、ヒドロキシ、CN、アミノ、SO₃、オキソ、チオキソ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-OH、OC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-ハロゲン、(CH₂)₀₋₁COOH、(CH₂)₀₋₁C(O)OR⁷、(CH₂)₀₋₁NH(CH₂)₀₋₂R⁷、(CH₂)₀₋₁NHC(O)(CH₂)₀₋₂R⁷、(CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁷、(CH₂)₀₋₂S(O)₀₋₂R⁷、 $- (CH_2)_0 - 1 N(R^6) S(O)_2 R^7$ 、 $- (CH_2)_0 - 1 C(O) N(R^6) S(O)_2 R^7$ 又は $- (CH_2)_0 - 1$ ヘテロ環（該ヘテロ環としては、フラニル、モルホリノ、5-オキサジアゾリル又はテトラゾリルが好ましい。）がより好ましく、COO_H、C(O)OC₁₋₆アルキル、(CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁷、オキソ、(CH₂)₀₋₁C(O)NHS(O)₂R⁷又は(CH₂)₀₋₁S(O)₂NHC(O)R⁷がさらに好ましく、COOH、オキソ、C(O)OC₁₋₆アルキル又はC(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁷が特に好ましい。

【0068】

R⁷は、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロ環、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-OH、COOH、C(O)OC₁₋₆アルキル、N(R⁶)C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルOC(O)C₁₋₆アルキル、C(OH)(C₁₋₆アルキル)C₁₋₆アルキルを示す。これらのうち、R⁷としては、水素、ヒドロキシ、COOH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C(O)OC₁₋₆アルキル、C₀₋₆アルキルOC(O)C₁₋₆アルキル、N(R⁶)C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロ環又はC₃₋₇シクロアルキルが好ましく、水素、ヒドロキシ、COOH、メチル、イソプロピル、2-メチルブチル、ペンチル、メトキシ、エトキシカルボニル、アセトキシメチル、エチルカルボニルオキシメチル、-C(CH₃)₂-O-C(O)-CH₃、NH-イソプロピル、NH-tert-ブチル、N(CH₃)-CH₃、フェニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、チエニル、シクロプロピル又はシクロブチルがより好ましい。

【0069】

該R⁷中のアルキル鎖、アリール、ヘテロ環又はシクロアルキルは、さらに、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、CN、アミノ、-NH-C₁₋₄アルキル、-N-ジ-(C₁₋₄アルキル)及びOC₁₋₄アルキルで1又は2以上置換されていてもよく、これらのうち、ヒドロキシ、CN、アミノ、ハロゲン又はC₁₋₆アルキルが好ましく、ヒドロキシ、ハロゲン又はC₁₋₆アルキルがより好ましく、具体的には、例えば、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ又はメチル等が挙げられる。

1又は2以上選択される前記R³で置換されていてもよいA環のうち、A環が無置換である場合が好ましい。

以上より、A環としては、より具体的には、例えば、3H-イミダゾール-4-イル基、1H-イミダゾール-2-イル基、[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピリジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-3-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、[1, 2, 5]チアジアゾール-3-イル基、ピロール-2-イル基、インチアゾール-3-イル基、イソキサゾール-3-イル基、

4-メチル-チアゾール-2-イル基、4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-チアゾール-2-イル基、4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル基、4-アミノメチル-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-シアノ-チアゾール-2-イル基、4-フルオロ-チアゾール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、4-メチル-イミダゾール-2-イル基、4-メトキシカルボニル-イミダゾール-2-イル基、イソチアゾール-3-イル基、4-ヒドロキ

シメチルーイソチアゾールー3ーイル基、[1, 3, 4] チアジアゾールー2ーイル基、5ーアセチルー[1, 3, 4] チアジアゾールー2ーイル基、[1, 2, 4] トリアゾールー2ーイル基、5ーヒドロキシメチルー[1, 2, 4] トリアゾールー3ーイル基、4ーメチルーピリジンー2ーイル基、4ーメトキシメチルーイミダゾールー2ーイル基、4ーアセチルーイミダゾールー2ーイル基、5ーヒドロキシメチルーイミダゾールー2ーイル基、5ーメチルー[1, 3, 4] チアジアゾールー2ーイル基、5ーフルオロー[1, 3, 4] チアジアゾールー2ーイル基、5ーメチルー[1, 2, 4] トリアゾールー2ーイル基、5ーアセチルー[1, 2, 4] トリアゾールー3ーイル基、4ーメトキシメチルーイソキサゾールー2ーイル基、5ーメチルーイソキサゾールー3ーイル基、5ーヒドロキシメチルーイソキサゾールー3ーイル基、1ーオキシピラジンー2ーイル基、1ーオキシピリジンー2ーイル基、5ーメトキシメチルーイソキサゾールー3ーイル基、5ーメチルカルボニルーイソキサゾールー3ーイル基、5ークロローイソキサゾールー3ーイル基、5ーアミノメチルーイソキサゾールー3ーイル基、4メチルー1H-ピラゾールー3ーイル基、ピリミジンー2ーイル基、ピリミジンー4ーイル基、ピリダジンー3ーイル基、6ーメチルーピリダジンー3ーイル基、2ーメチルーチアゾールー4ーイル、チアゾロ[5, 4-b] ピリジンー2ーイル基、3ーメチルー[1, 2, 4] チアジアゾリルー5ーイル基、1ーメチルー1H-ピラゾールー3ーイル基等が挙げられる。

R^2 は、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-CH_3-aF_a$ 、 $-(CH_2)_{1-4}CH_3-aF_a$ 、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アミノ、 $-NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-N, N$ -ジー(C_{1-4} アルキル)、CN、ホルミル、フェニル又はヘテロ環を意味する。該 R^2 としては、ヒドロキシ、ホルミル、 $-CH_3-aF_a$ (好ましくはトリフルオロメチル)、 $-OCH_3-aF_a$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、アミノ、CN、 $-(CH_2)_{1-4}OH$ 又はヘテロ環が好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、 $-CH_3-aF_a$ (好ましくはトリフルオロメチル)、 $-OCH_3-aF_a$ (好ましくは、トリフルオロメトキシ)、アミノ、CN 又は $-(CH_2)_{1-4}OH$ がより好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、ハロゲン (好ましくは、フルオロ及びクロロ) 又は $-(CH_2)_{1-4}OH$ がさらに好ましい。

R^2 がヘテロ環である場合には、該ヘテロ環は、 C_{1-6} アルキルで置換されていてよい。

q は、0 乃至 3 の整数を示す。

【0070】

q としては、0 乃至 2 であることが好ましい。

【0071】

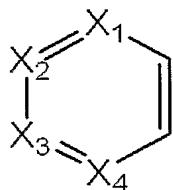
q が 2 又は 3 である場合には、 R^2 は同一又は異なっていてもよい。

【0072】

次に、前記式(I) 中の部分構造である式(III)

【0073】

【化14】



(III)

【0074】

で表される基について説明する。

上記式(III) 中の X_1 乃至 X_4 は、炭素原子又は窒素原子であり、かつ、 X_1 乃至 X_4 のうち、少なくとも 2 つは、炭素原子を意味する。

上記式(III) 中の X_1 乃至 X_4 の全てが炭素原子である場合又は X_1 乃至 X_4 の一

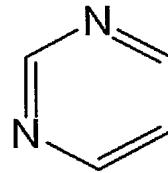
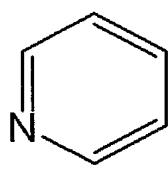
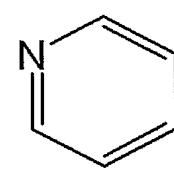
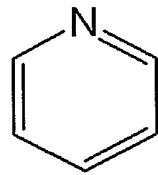
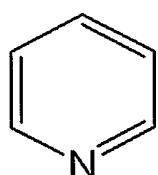
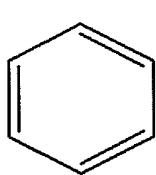
つが窒素原子である場合が好ましく、 X_1 乃至 X_4 の全てが炭素原子である場合が特に好み。

【0075】

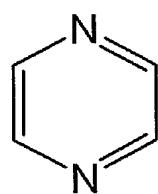
式 (III-1) で表される基としては、具体的には、例えば、下記式 (III-1)

【0076】

【化15】



又は



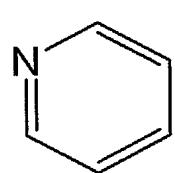
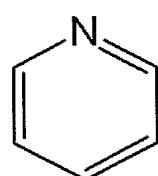
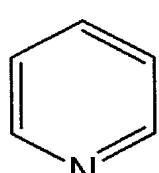
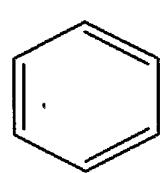
(III-1)

【0077】

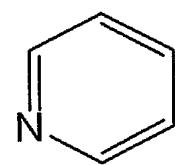
で表される基が挙げられ、これらのうち、式 (III-2)

【0078】

【化16】



又は



(III-2)

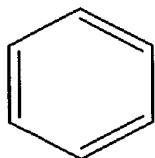
【0079】

で表される基がより好ましく、

式 (III-3)

【0080】

【化17】



(III-3)

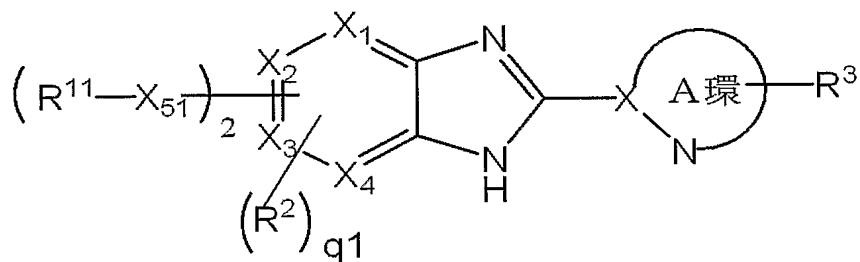
【0081】

で表される基であることがさらに好ましい。

発明に係る化合物（I）としては、例えば、式（I-1）

【0082】

【化18】



(I-1)

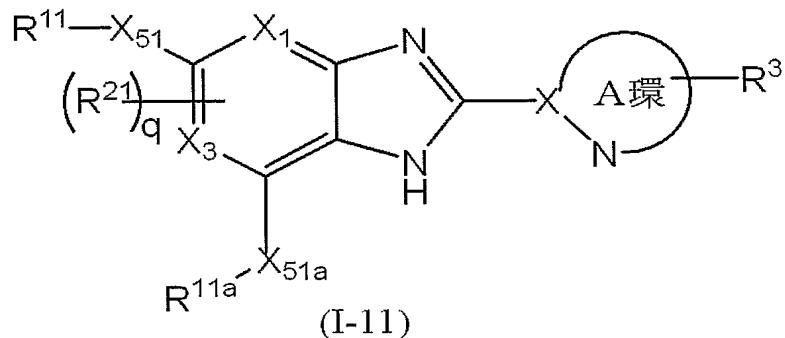
【0083】

[式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物、

式（I-11）

【0084】

【化19】



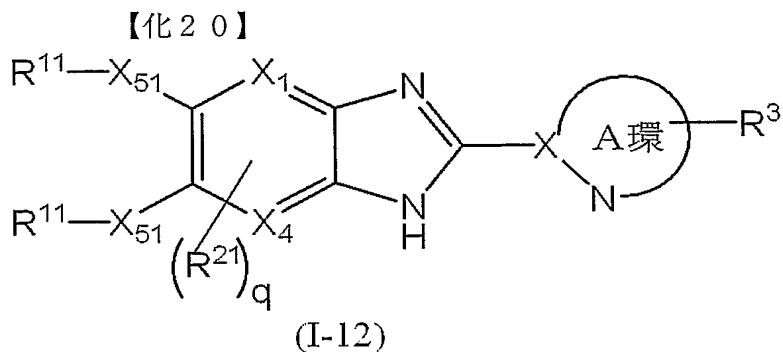
(I-11)

【0085】

[式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物、

式（I-12）

【0086】



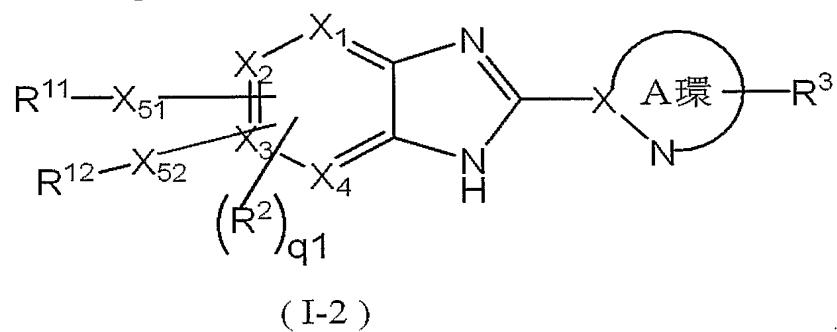
【0087】

[式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物、

式 (I-2)

【0088】

【化21】



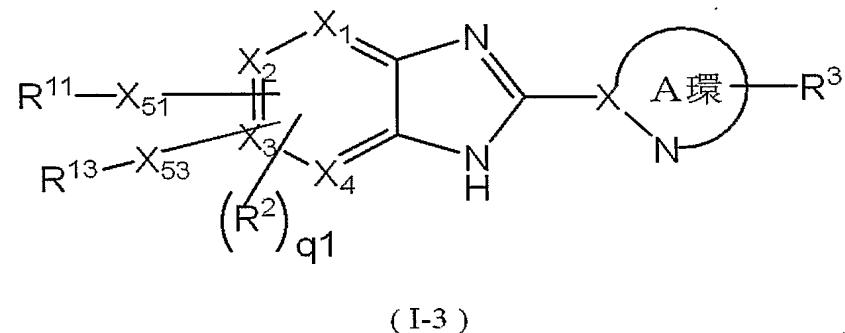
【0089】

[式中、各記号は前記に同じ] で表わされる化合物、

又は式 (I-3)

【0090】

【化22】



【0091】

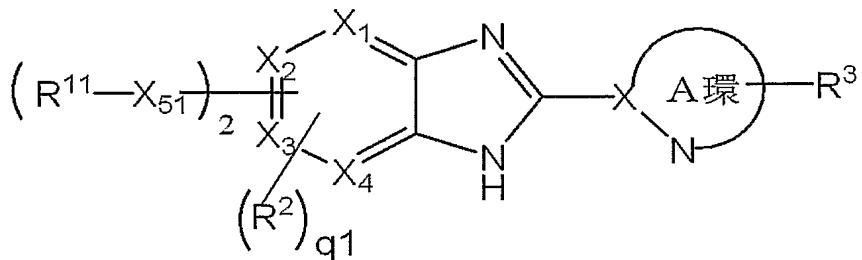
で表わされる化合物が包含される。

以下、各化合物について詳細に説明する。

式 (I-1)

【0092】

【化23】



(I-1)

【0093】

で表される化合物について説明する。

【0094】

 R^{1-1} は、アリール基又はヘテロアリール基を示す。 R^{1-1} が示す「アリール基」としては、前記定義のアリール基と同様の基が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましい。

【0095】

 R^{1-1} が示す「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の単環を示すか、或いは、該単環とフェニル又はピリジンとが縮合した9又は10員の双環を意味し、該ヘテロアリールとしては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の単環が好ましい。

該ヘテロアリール基が、ヘテロ原子を2又は3有する場合には、これらは同一又は異なっていてもよい。

【0096】

 R^{1-1} がヘテロ環である場合の「5乃至6員の単環」とは、具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、インチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等が挙げられ、これらのうち、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基が好ましい。 R^{1-1} がヘテロ環である場合の「9乃至10員の双環」とは、具体的には、例えば、ピリドチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、これらのうち、ベンゾイミダゾリル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基が好ましい。

【0097】

また、 R^{1-1} は、前記定義の R^4 を1乃至3有していてもよく、該 R^4 を2又は3有する場合には、これらは同一又は異なっていてもよい。

【0098】

 R^{1-1} 上に有していてもよい R^4 としては、前記定義の R^4 のうち、例えば、CN、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルOH、C₁₋₆アルキルO-C₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)N-C₁₋₆アルキル)、-C(O)N(C₁₋₆アルキル)、-S(O)₂-(C₁₋₆アルキル)、-S(O)₂-N-C₁₋₆アルキル)、-C(O)OC₁₋₆アルキル、ホルミル、-OC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル(該アルキルは、ハロゲン又はヒドロキシで置換されていてもよい)、-C(O)NH₂、ハロゲン、OCH_{3-a}F_a、C₁₋₆アルキルOC(O)CH_{3-a}F_a、含窒素ヘテロ芳香環式基(該ヘテロ芳香環式基は、C₁₋₆アルキル又はオキソで置換されていてもよい)、アミジン又はN-ヒドロキシアミジン等が挙げられ、-S(O)₂-N-C₁₋₆アルキル)、C₁₋₆アルキルO-C₁₋₆アルキル、-S(O)₂C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)

N-ジー（C₁₋₆アルキル）、C₁₋₆アルキルが好ましく、これらのうち、CN、CH₂O-（C₀₋₆アルキル）、含窒素ヘテロ芳香環式基、-S(O)₂C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N-モノー（C₁₋₆アルキル）、-C(O)N-ジー（C₁₋₆アルキル）がより好ましい。

【0099】

q₁は、0乃至2の整数を示す。

【0100】

q₁が2である場合には、R²⁻¹は、同一又は異なっていてもよい。

【0101】

X₅₋₁は、-O-、-OC₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルキル、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-又は-N-S(O)₂-を示し、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-が好ましく、-O-又は-S-がより好ましく、-O-がさらに好ましい。

【0102】

前記式（I-1）中に、-X₅₋₁-R¹⁻¹で表される基を2有するが、これらは同一又は異なっていてもよい。

【0103】

以上より、-X₅₋₁-R¹⁻¹（R¹⁻¹は、R⁴で1乃至3置換されていてもよい）としては、具体的には、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、フェニルスルファニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、

2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、

2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、

2-メチルカルバモイルフェノキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、

2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、

2-（ピロリジン-1-カルボニル）-フェノキシ基、3-（ピロリジン-1-カルボニル）-フェノキシ基、4-（ピロリジン-1-カルボニル）-フェノキシ基、

2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、

2-イソプロピルフェノキシ基、3-イソプロピルフェノキシ基、4-イソプロピルフェノキシ基、

2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、

2-エチルフェノキシ基、3-エチルフェノキシ基、4-エチルフェノキシ基、

2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、

2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、

2-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、

2-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、

2-ヒドロキシフェノキシ基、3-ヒドロキシフェノキシ基、4-ヒドロキシフェノキシ基、

2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、

2-ヒドロキシエチルフェノキシ基、3-ヒドロキシエチルフェノキシ基、4-ヒドロキシエチルフェノキシ基、

2-ホルミルフェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基、

2-（1-ヒドロキシエチル）フェノキシ基、3-（1-ヒドロキシエチル）フェノキシ

基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ基、
 2,5-ジフルオロフェノキシ基、2,4-ジフルオロフェノキシ基、2,6-ジフルオロフェノキシ基、
 2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、
 2-ジフルオロメトキシフェノキシ基、3-ジフルオロメトキシフェノキシ基、4-ジフルオロメトキシフェノキシ基
 2-トリフルオロメトキシフェノキシ基、3-トリフルオロメトキシフェノキシ基、4-
 トリフルオロメトキシフェノキシ基、
 2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(1H-テトラゾール-5-
 イル)フェノキシ基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基
 2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(オキサジアゾール-3-イル)
 フェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、
 2-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(5-メチルオキサ
 ジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-メチルオキサジアゾール-3-イル)
 フェノキシ基、
 2-メトキシフェニルスルファニル基、3-メトキシフェニルスルファニル基、4-メト
 キシフェニルスルファニル基、2-メトキシフェニルメチルスルファニル基、3-メトキ
 シフェニルメチルスルファニル基、4-メトキシフェニルメチルスルファニル基
 2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェ
 ノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-
 3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサ
 ジアゾール-3-イル)フェノキシ基
 2-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、3-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノ
 キシ基、4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェノキシ基、
 ピリジン-2-イルスルファニル基、ピリジン-3-イルスルファニル基、ピリジン-4
 -イルスルファニル基、
 ピリジン-2-イルスルホニルアミノ基、ピリジン-3-イルスルホニルアミノ基、ピリ
 ジン-4-イルスルホニルアミノ基
 ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ
 基、
 2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-4-イルオキシ基、
 6-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、6-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、
 3-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、4-メトキシピリジン-2-イルオキシ基、
 5-メトキシピリジン-2-イルオキシ基
 2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、
 6-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルファ
 ニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-2-イル
 スルファニル基、
 4-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ基、4-ジメチルカルバモイル-ピリジン-3-
 イルオキシ基、4-メチルスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ基、
 2-シアノ-ピリジン-3-イルオキシ基、2-ジメチルカルバモイル-ピリジン-3-
 イルオキシ基、2-メチルスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ基、
 2-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、4-メチルピリジン-3-イルスルファ
 ニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルファニル基、6-メチルピリジン-3-イル
 スルファニル基、
 2-メチルピリジン-4-イルスルファニル基、3-メチルピリジン-4-イルスルファ
 ニル基、
 4-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-3-イルスルホニル
 基、6-メチルピリジン-3-イルスルホニル基、2-メチルピリジン-3-イルスルホ
 ニル基、

3-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、4-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、5-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、6-メチルピリジン-2-イルスルホニル基、

2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、

1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、

1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、

1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル基、

4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル基又は4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル基等が挙げられる。

【0104】

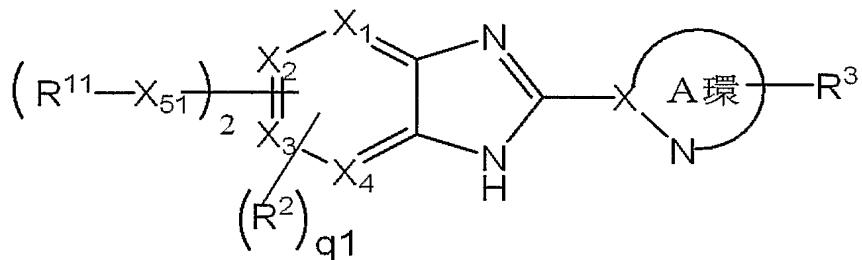
式(I-1)中のA環、X、R²、R³、X₁乃至X₄及びq₁は、前記式(I)の場合と同様である。

【0105】

式(I-1)

【0106】

【化24】



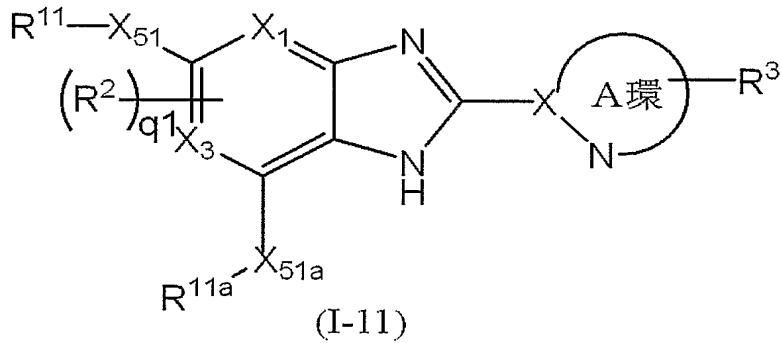
(I-1)

【0107】

[式中、各記号は前記と同じ]で表される化合物としては、例えば、式(I-11)

【0108】

【化25】

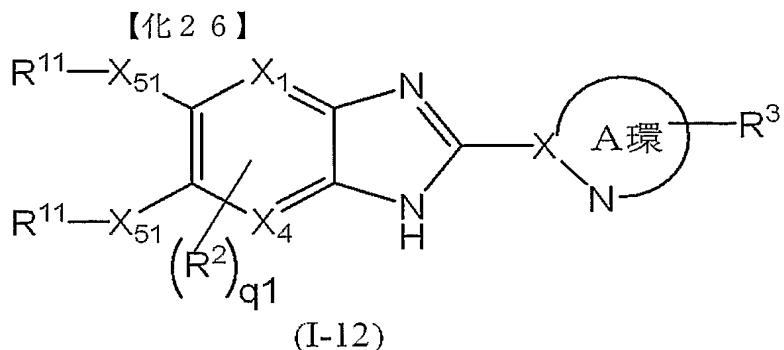


(I-11)

【0109】

又は式(I-12)

【0110】



【0111】

で表される化合物が挙げられる。

前記式(I-11)で表される化合物について説明する。

式(I-11)中のR^{1 1 a}は、前記R^{1 1}(該R^{1 1}は、それぞれ独立して、1乃至3の前記R⁴で置換されていてもよい)と同様の基を示す。

R^{1 1 a}としては、フェニル基又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の芳香族の単環が好ましく、フェニル基又は環内に窒素原子を1乃至2有する5乃至6員のヘテロアリール基がより好ましい。

【0112】

X_{5 1 a}は、前記X_{5 1}と同様の基を示す。

該R^{1 1 a}上の置換基R⁴の位置は、結合可能な位置であれば、特に限定されないが、R^{1 1 a}がフェニル基である場合には、オルト位又はメタ位であることが好ましい。

【0113】

X_{5 1 a}としては、前記X_{5 1}のうち、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-が好ましく、-O-又は-S-がより好ましく、-O-がさらに好ましい。

【0114】

R^{1 1 a}-X_{5 1 a}-としては、より具体的には、例えば、2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、2, 4-ジフルオロフェノキシ基、2, 5-ジフルオロフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、等が挙げられ、2-メタンスルホニルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、2-カルバモイルフェノキシ基、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、2-メトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ基、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ基が好ましい。

式(I-11)中のX₁及びX₃は、それぞれ独立して、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、X₁又はX₃の一方が窒素原子であり、他方が炭素原子である場合が好ましく、X₁及びX₃が共に炭素原子であることが好ましい。

式(I-11)中のA環、R^{1 1}、R³、R²、X、X₁乃至X₃及びq1、は、前記式(I-1)中のものと同様の基を示す。

【0115】

次に、式(I-12)について説明する。

式(I-12)中の2つのR¹⁻¹は、それぞれ独立して、前記R¹⁻¹(該R¹⁻¹は、それぞれ独立して、1乃至3の前記R⁴で置換されていてもよい)と同様の基を示す。

R¹⁻¹としては、フェニル基又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該ヘテロ環内に、1乃至3有する5乃至6員の芳香族の単環が好ましく、フェニル基又は環内に窒素原子を1乃至2有する5乃至6員のヘテロアリール基がより好ましい。

【0116】

X₅₋₁は、前記と同様の基を示す。

【0117】

式(I-12)中のA環、R¹⁻¹、R²、R³、X、X₁乃至X₄及びq₁は、前記式(I-1)と同様の基を示す。

該R¹⁻¹上の置換基R⁴の位置は、結合可能な位置であれば、特に限定されないが、一方は、例えば、R¹⁻¹がフェニル基である場合には、オルト位又はパラ位が好ましく、他方は、例えば、R¹⁻¹がフェニル基である場合には、メタ位又はパラ位が好ましい。

【0118】

式(I-12)中のR¹⁻¹-X₅₋₁-としては、より具体的には、例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、2-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-N-ヒドロキシアミジノフェノキシ基、3-N-ヒドロキシアミジノフェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノフェノキシ基、2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-シアノ-ピリジン-3-イル基、4-シアノ-ピリジン-3-イル基、2-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、4-カルバモイル-ピリジン-3-イル基、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基等が挙げられる。

これらのうち、例えば、一方は、2-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、2-シアノ-ピリジン-3-イル基、4-シアノ-ピリジン-3

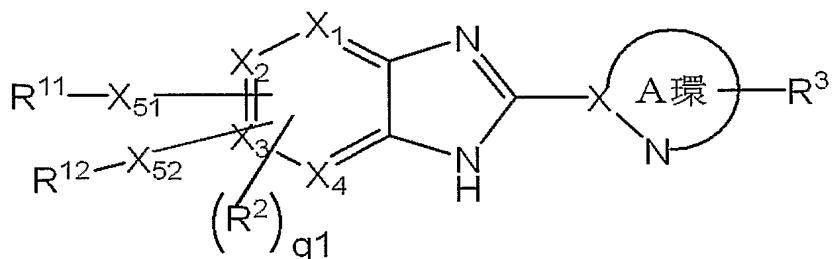
ーイル基、2-カルバモイルーピリジン-3-イル基、4-カルバモイルーピリジン-3-イル基、5-シアノーピリジン-3-イル基、4-シアノーピリジン-3-イル基、5-カルバモイルーピリジン-3-イル基、4-カルバモイルーピリジン-3-イル基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ基、2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基が好ましく、2-カルバモイルフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、2-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、2-メチルカルバモイルフェノキシ基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、2-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-メトキシカルボニルフェノキシ基、2-アセチルフェノキシ基、2-エトキシカルボニルフェノキシ基、2-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ基、2-シアノーピリジン-3-イル基、2-カルバモイルーピリジン-3-イル基、2-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、2-ホルミルフェノキシ基がより好ましい。例えば、他方は、3-カルバモイルフェノキシ基、4-カルバモイルフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ基、3-メタンスルホニルフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、3-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、5-シアノーピリジン-3-イル基、4-シアノーピリジン-3-イル基、5-カルバモイルーピリジン-3-イル基、4-カルバモイルーピリジン-3-イル基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、3-アセチルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、3-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、3-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ基、3-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、3-ホルミルフェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基が好ましく、4-カルバモイルフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、4-メタンスルホニルフェノキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、4-メチルカルバモイルフェノキシ基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシ基、4-(オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、4-アセチルフェノキシ基、4-エトキシカルボニルフェノキシ基、4-N-ヒドロキシアミジノーフェノキシ基、4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、4-シアノーピリジン-3-イル基、4-カルバモイルーピリジン-3-イル基、4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ基、4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロー[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ基、4-ホルミルフェノキシ基がより好ましい。

【0119】

本発明に係る化合物(I-2)

【0120】

【化27】



(I-2)

【0121】

で表される化合物について説明する。

【0122】

 $R^{1\sim 2}$ は $C_{3\sim 8}$ アルキル又は $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル基を示す。 $R^{1\sim 2}$ が示す「 $C_{3\sim 8}$ アルキル」又は「 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル」中の炭素原子の1つが、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換わっていてもよい。 $R^{1\sim 2}$ は、1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい。該 $R^{1\sim 2}$ 上に R^4 が2又は3存在する場合には、 R^4 は同一又は異なっていてもよい。 $X_{5\sim 2}$ は、前記 $X_{5\sim 1}$ と同様の基を示す。

式(I-2)中の $R^{1\sim 2}-X_{5\sim 2}$ としては、より具体的には、例えば、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、2-オキソシクロペンチルオキシ基、2-オキソシクロヘキシルオキシ基、3-テトラヒドロフラニル基、3-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロピラニル基等が挙げられ、これらのうちシクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、2-オキソシクロペンチルオキシ基、2-オキソシクロヘキシルオキシ基が好ましい。

【0123】

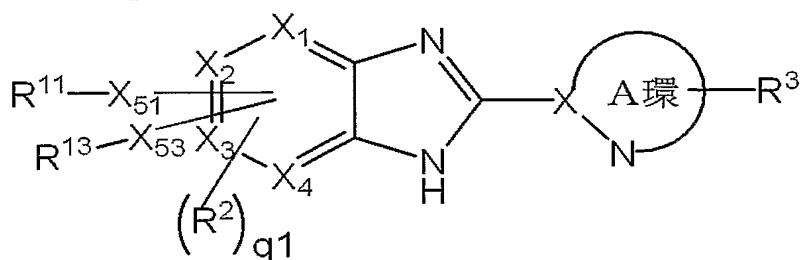
式(I-2)中の $R^{1\sim 1}$ 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X_1 乃至 X_4 及び $q1$ は、前記式(I-1)と同様の基を示す。

【0124】

本発明に係る化合物(I-3)

【0125】

【化28】



(I-3)

【0126】

で表される化合物について説明する。

 $R^{1\sim 1}$ 、 $X_{5\sim 1}$ 、 X_1 乃至 X_4 、 X 、 R^2 、 R^3 、 $q1$ は、前記式(I-1)と同じ意味

を有する。

$R^{1\sim 3}$ は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する3乃至8員のヘテロ環を示し、これらのうち、ピリジル基又は該ヘテロ環内に、窒素原子を少なくとも1有する4乃至7員の脂肪族ヘテロ環が好ましい。

$R^{1\sim 3}$ が、該ヘテロ原子を2又は3有する場合には、これらは同一又は異なっていてもよい。

$R^{1\sim 3}$ としては、具体的には、例えば、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、これらのうち、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニルが好ましく、ピロリジニル又はピペリジニルがより好ましい。

$R^{1\sim 3}$ は、前記 R^4 で表される基を該 $R^{1\sim 3}$ 上に、1乃至3、好ましくは1又は2有していてもよい。 $R^{1\sim 3}$ 上に、 R^4 が2又は3有する場合には、これらは、同一又は異なっていてもよい。

$R^{1\sim 3}$ 上の R^4 としては、 $-C(O)C_1\sim 8$ アルキル ($-C(O)C_1\sim 8$ アルキル基中のアルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、 $N-C_1\sim 8$ アルキル、 $N-ジ-C_1\sim 8$ アルキル、 $O-C_1\sim 8$ アルキル又は $-C(O)_{1\sim 8}$ アルキルで置換されていてもよい)、 $-C(O)C_0\sim 8$ アルキル-Ph、 $-C(O)C_3\sim 7$ シクロアルキル ($C_3\sim 7$ シクロアルキル中の炭素原子が、窒素原子で置換されていてもよい)、 $-C(O)OC_1\sim 8$ アルキル、 $-C_0\sim 8$ アルキルC(O)NH₂、 $-C_0\sim 8$ アルキルC(O)N-C₁~8アルキル、 $-C_0\sim 8$ アルキルC(O)N-ジ-C₁~8アルキル、C₁~8アルキル、ヘテロ芳香環、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2N-C_1\sim 8$ アルキル、 $-S(O)_2N-ジ-C_1\sim 8$ アルキル、 $-C(O)-C_1\sim 8$ アルキル-NC₁~8アルキル又は-S(O)₂C₁~8アルキルが好ましく、ヘテロ芳香環、 $-C_0\sim 3$ アルキルC(O)NH₂、 $-C(O)C_1\sim 3$ アルキルがより好ましく、 $-C_0\sim 3$ アルキルC(O)NH₂、 $-C(O)C_1\sim 3$ 、 $-C(O)-C_1\sim 8$ アルキル-NC₁~8アルキルがさらに好ましい。

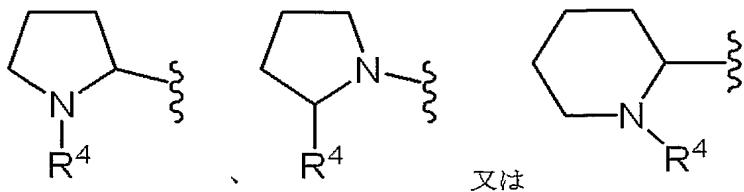
$R^{1\sim 3}$ 上の R^4 としては、より具体的には、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ヒドロキシエチルカルボニル基、ヒドロキシメチルカルボニル基、メトキシメチルカルボニル基、エトキシメチルカルボニル基、メチル基、エチル基、フェニルカルボニル基、フェネチルカルボニル基、ベンジルカルボニル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、メチルアミノメチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、1-メチル-3-オキソブチルカルボニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、ピロリジン-2-カルボニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリジル基、トリフルオロメチルカルボニル基、2-ヒドロキシアセチル基、2-メチルアミノアセチル基、2-ジメチルアミノアセチル基、2-エチルアミノアセチル基、n-プロピルアミノアセチル基、イソプロピルアミノアセチル基等が挙げられる。

【0127】

$R^{1\sim 3}$ が、例えば、ピロリジニル基又はピペリジニル基である場合には、式(IV)

【0128】

【化29】



(IV)

【0129】

[式中、 R^4 は前記定義と同様の基を示し、式 (V)]

【0130】

【化30】

{}

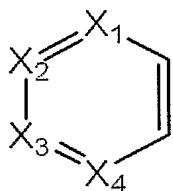
(V)

【0131】

は、前記式 (I I I)

【0132】

【化31】



(III)

【0133】

で表わされる基との結合部位を示す] で表される基である場合が好ましい。

 $X_{5\ 3}$ は、単結合を示す。

【0134】

1乃至3の前記 R^4 で置換されていてもよい $R^{1\ 3}$ としては、具体的には、例えば、
 1-アセチルピロリジン-2-イル基、2-アセチルピロリジン-1-イル基、1-アセチルピペリジン-2-イル基、1-エチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-エチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-エチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-n-プロピルカルボニルピロリジン-2-イル基、1-n-プロピルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシエチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシエチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-ヒドロキシメチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-ヒドロキシメチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-メトキシメチルカルボニルピロリジン-1-イル基、2-メトキシメチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-エトキシメチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-エトキシメチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-エトキシメチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-メチルピロリジン-2-イル基、2-メチルピロリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-2-イル基、1-エチルピロリジン-2-イル基、2-エチルピロリジン-1-イル基、1-エチルピペリジン-2-イル基、1-フェニルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-フェニルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-フェニルカルボニルピペリジン-2-イル基、2-フェニルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-フェニルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-ベンジルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-ベンジルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-ベンジルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2-ジメチルアミノメチルカルボニルピロリジン-1-イル基、1-ジメチルアミノメチルカルボニルピペリジン-2-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニルピロリジン-2-イル基、2

—メチルアミノメチルカルボニルーピロリジン-1-イル基、1-メチルアミノメチルカルボニルーピペリジン-2-イル基、1-シクロヘキシルカルボニルーピロリジン-2-イル基、2-シクロヘキシルカルボニルーピロリジン-1-イル基、1-シクロヘキシルカルボニルーピペリジン-2-イル基、1-シクロペンチルカルボニルーピロリジン-2-イル基、2-シクロペンチルカルボニルーピロリジン-1-イル基、1-シクロペンチルカルボニルーピペリジン-2-イル基、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)ーピロリジン-2-イル基、2-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)ーピロリジン-1-イル基、1-(1-メチル-3-オキソブチルカルボニル)ーピペリジン-2-イル基、1-メタンスルホニルーピロリジン-2-イル基、2-メタンスルホニルーピロリジン-1-イル基、1-メタンスルホニルーピペリジン-2-イル基、1-エタンスルホニルーピロリジン-2-イル基、2-エタンスルホニルーピロリジン-1-イル基、1-エタンスルホニルーピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルスルホニルーピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルスルホニルーピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルーピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルーピペリジン-1-イル基、1-カルバモイルメチルーピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルメチルーピペリジン-1-イル基、1-カルバモイルエチルーピロリジン-2-イル基、2-カルバモイルエチルーピロリジン-1-イル基、1-カルバモイルエチルーピペリジン-2-イル基、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ーピロリジン-2-イル基、2-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ーピロリジン-1-イル基、1-(ピロリジン-2-イルカルボニル)ーピペリジン-2-イル基、2-(ピロリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル基、1-(ピロリジン-2-イル) ピペリジン-2-イル基、1-(ピラジニル-2-イル) ピロリジン-1-イル基、2-(ピラジニル-2-イル) ピペリジン-2-イル基、1-(ピラジニル-2-イル) ピロリジン-2-イル基、2-(ピラジニル-2-イル) ピロリジン-1-イル基、1-(ピラジニル-2-イル) ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-2-イル) ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-2-イル) ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-2-イル) ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-2-イル) ピペリジン-2-イル基、1-(ピリジル-3-イル) ピロリジン-2-イル基、2-(ピリジル-3-イル) ピロリジン-1-イル基、1-(ピリジル-3-イル) ピペリジン-2-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニルーピロリジン-2-イル基、2-トリフルオロメチルカルボニルーピロリジン-1-イル基、1-トリフルオロメチルカルボニルーピペリジン-2-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-2-イル基、2-(2-ヒドロキシアセチル) ピロリジン-1-イル基、1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-2-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル) ピロリジン-2-イル基、2-(2-メチルアミノアセチル) ピロリジン-1-イル基、1-(2-メチルアミノアセチル) ピペリジン-2-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピロリジン-2-イル基、2-(2-ジメチルアミノアセチル) ピロリジン-1-イル基、1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-2-イル基、1-n-プロピルアミノアセチルーピロリジン-2-イル基、1-n-プロピルアミノアセチルーピペリジン-2-イル基、1-イソプロピルアミノアセチルーピロリジン-2-イル基、2-イソプロピルアミノアセチルーピロリジン-1-イル基、1-イソプロピルアミノアセチルーピペリジン-2-イル基等が挙げられる。

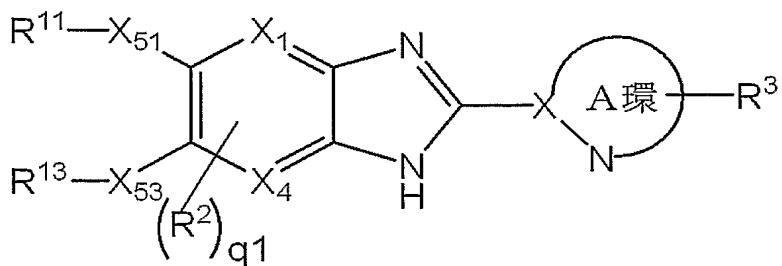
【0135】

前記式(I-3)で表される化合物のうち、

下記式(I-31)

【0136】

【化32】



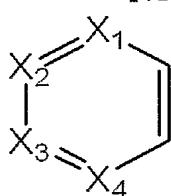
(I-31)

【0137】

[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物が好ましい。
なお、前記 X_5 、 X_{51} 、 X_{51a} 、 X_{52} 及び X_{53} の右側の結合手が、前記式 (II)
(I)

【0138】

【化33】



(III)

【0139】

で表される基と結合し、 X_5 、 X_{51} 、 X_{51a} 、 X_{52} 及び X_{53} の左側の結合手が、
 R^1 、 R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{12} 又は R^{13} と結合する。

式 (I) で表される化合物のうち、例えば、5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール、

5-(3-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモ

イルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (4-メチルスルホニルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-カルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (4-メチルスルホニルーフエノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (2-カルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-カルバモイルーフエノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-カルバモイルーフエノキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 2-チアゾール-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-カルバモイルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (4- (2-, 2, 2-トリフルオローアセトキシ) - エチル) - フエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (4-メタンスルホニルーフエノキシ) - 6- (2-メチルカルバモイルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 6- (2-メチルカルバモイルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 5- (4-メチルスルホニルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (2-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-メトキシーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 6- (3-メトキシーフエノキシ) - 4- (2-メトキシーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-メトキシーフエノキシ) - 6- (ピリジン-3-イルオキシ) - 2-チアゾール-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 4- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-シアノ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-フルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-フルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-メチルスルホニルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-アセチル-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2, 6-ジフルオロ-フェノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-メトキシーフエノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-メチルスルホニルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ) - 2- (ピラジン-2-イル) - 6- (4-メチルスルホニルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 4- (2-メトキシ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1 H-ベンズイミダゾール、
 4- (2-カルバモイルーフエノキシ) - 2- (ピリジン-2-イル) - 6- (4-ジメチルカルバモイルーフエノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール、
 1- (2- (6- (4-オキサゾール-5-イル-フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イ

ルー3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ベンゾニトリル、
 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ピリジン-2-カルボニトリル、
 1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -2-ピリジン
 -2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-6-イルオキシ) 3H-ベンズ
 イミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -2-メチル-ベンゾニトリル、
 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-3-イルオキシ) 3H-ベンズ
 イミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-アセチル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベン
 ズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、
 1-(2-(6-(4-(プロパン-2-スルホニル) -フェノキシ) -2-ピリジン
 -2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-ヒドロキシメチル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -N, N-ジメチル-ベンズアミド、
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -N-メチル-ベンズアミド、
 1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(ピロリジン-1-カルボニル) -フ
 ェノキシ) -3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-(5-メチル-(1, 2, 4) オキサジアゾール-3-イル) -
 フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) ピロリ
 ジン-1-イル) -エタノン
 1-(2-(6-(3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -2-ピリジン-2-
 イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル) -2-ピリジン-2-イル-1H-
 ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ピリミジン-2-カルボニトリル、
 2-(6-(4-フルオロ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミ
 ダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド、
 2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベ
 ソンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド、
 2-(6-(4-ジメチルカルバモイル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-
 ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-カルボキサミド、
 1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3
 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン、
 1-(2-(6-(4-フルオロ-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-3H-ベン
 ズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-エタノン、
 5-(2-カルバモイル-フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンス
 ルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ベンズイミダゾール、
 5-(2-カルバモイル-フェノキシ) -2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンス

5- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (6-エタン
 スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (6-エタン
 スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 イル) - 6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミ
 ダゾール、
 5- (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (6-エタン
 スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-1-オキシド-2-イル-6
 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (6-エタン
 スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-6- (6-エタン
 スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 2-ピラジン-2-イル-6- (6-エタン
 スルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 イル) - 6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミ
 ダゾール、
 5- (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-フルオロピリジン-3-イルオキシ) - 2- (1H-ピラゾール-3-イル)
 - 6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾー
 ル、
 5- (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-クロロピリジン-3-イルオキシ) - 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル) - 6- (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズ
 イミダゾール、
 5- (2-シアノピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-シアノピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホニルピリジン
 -3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホ
 ニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾー
 ル、
 5- (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホ
 ニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾー
 ル、
 5- (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6- (6-エタンスルホ
 ニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
 - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 7-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-6
 - (6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ) - 1H-ベンズイミダゾール、
 5- (2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ) - 6- (4-メタンスルホ

ニルーフエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エタンスルホニルーフエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 5 - (2 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エタンスルホニルーフエノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 5 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (4 - エタンスルホニルーフエノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (4 - エタンスルホニルーフエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2 - クロロ - フエノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2 - フルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (1 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2 - シアノ - フエノキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 6 - (6 - エタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 6 - (6 - メタンスルホニルーピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール、
 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フエノキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタンチオン、
 2 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - 1 - フエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニトリル、

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルアミノ - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
 シス - 1 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 1 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 1 - (2 - (6 - (5 - メチル - (1, 2, 4) オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン、
 1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノール、
 1 - (1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、
 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、
 1 - (1 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン、
 (2 R) - 1 - (1 - (6 - (エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - プロパン - 1 - オン、
 (2 R, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 1 - ((2 R, 4 S) - 1 - (6 - (エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - イル) - エタノン 又は
 1 - ((2 R, 4 S) - 1 - (6 - (エタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピラジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロ -

ピロリジン-2-イル) -エタノンが好ましい。

本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

【0140】

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

【0141】

本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

【0142】

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

【0143】

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病 (IDDM, insulin dependent diabetes mellitus) とインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus) のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

【0144】

また、インスリン依存性糖尿病 (IDDM, insulin dependent diabetes mellitus) は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱されている。

【0145】

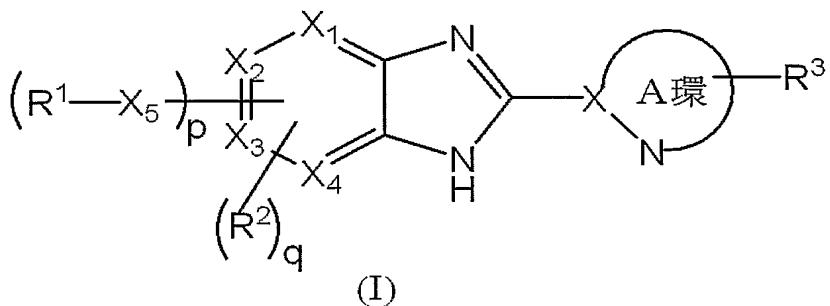
本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

【0146】

また、II型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このII型糖尿病に対しても有用である。本発明に係る式(I)

【0147】

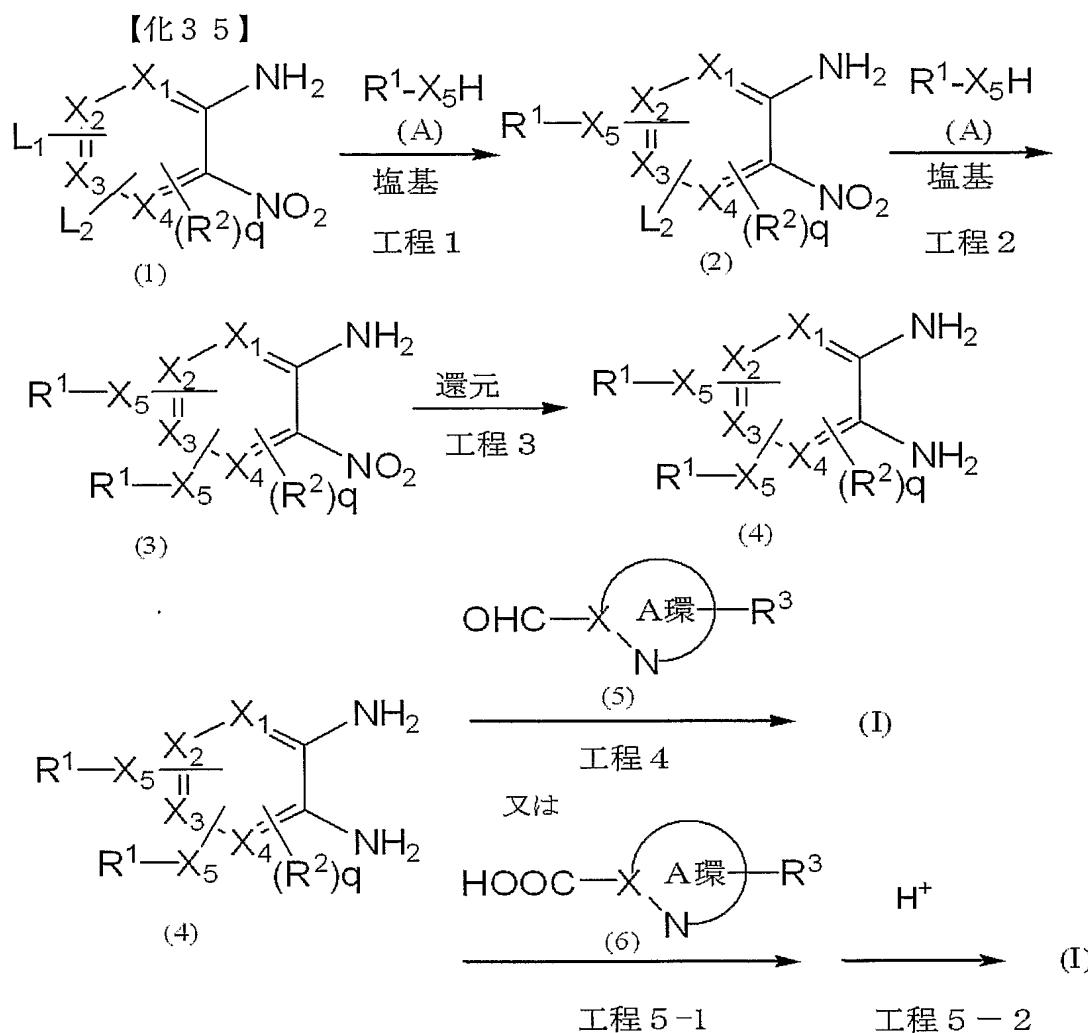
【化34】



【0148】

[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【0149】



[式中、L¹ 及びL² は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程1) 本工程は、塩基の存在下、化合物(1)とR¹-X₅Hで表される化合物(A)とを反応させて、化合物(2)を製造する方法である。

【0150】

L¹ 及びL² としては、より具体的には、例えば、フッ素基、塩素基、臭素基などのハロゲン基が挙げられる。L¹ 及びL² は、同一又は異なっていてもよい。

【0151】

用いられる化合物(A)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(1)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0152】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0153】

用いられる塩基としては、本工程において、化合物(1)とR⁵-X₅Hとの反応において、化合物(2)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。R⁵-X₅Hが1級あるいは2級アミンの場合は、塩基を用いなくてもよい。

【0154】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-

ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至250度、好ましくは0度乃至150度である。

【0155】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程2) 本工程は、塩基の存在下、前記工程1で得られた化合物(2)と前記工程1と同一又は異なる化合物(A)とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。

本工程は、前記工程1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

(工程3) 本工程は、前記工程2で得られた化合物(3)のニトロ基を還元して、化合物(4)を製造する方法である。

【0156】

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

【0157】

上記還元反応において用いられる還元剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物(3)1当量に対して通常1乃至50当量、好ましくは2乃至20当量である。

【0158】

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、例えばメタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0159】

反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10乃至100℃程度、好ましくは0乃至50℃程度の反応温度で1乃至20時間程度、好ましくは1乃至5時間程度反応を行う。

【0160】

このようにして得られる化合物(4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程4) 本工程は、前記工程3で得られた化合物(4)と化合物(5)とを反応させることにより化合物(I)を製造する方法である。

本工程における環化反応は、文献記載の方法(例えばシンセシス、2000年、第10巻、1380-1390頁、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられる化合物(5)は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至3当量である。

【0161】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばニトロベンゼン、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0162】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.1時間乃至24時間である。

【0163】

このようにして得られる本発明に係る化合物（I）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

（工程5-1）本工程は、前記工程3で得られた化合物（4）と化合物（6）とを反応させることにより縮合体を製造する方法である。

本工程におけるアミド反応は、化合物（6）で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物（4）を用いて行われる。

用いられる化合物（6）又はその反応性誘導体は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至3当量である。

【0164】

化合物（6）の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができ、これらは例えば国際公開WO98/05641号公報記載の方法によって得ることができる。

【0165】

上記反応において、化合物（6）で表されるカルボン酸を用いる場合には、例えばカルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスфин等、好ましくはカルボニルジイミダゾール等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

【0166】

当該縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、化合物（6）に対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至10当量である。

【0167】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0168】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至24時間である。

【0169】

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基、縮合補助剤の存在下に行うことができる。

【0170】

塩基としては、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0171】

当該塩基の使用量は、化合物（6）で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体1モルに対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

【0172】

縮合補助剤としては、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。

【0173】

当該縮合補助剤の使用量は、化合物（6）で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体1モルに対して、通常1乃至100当量、好ましくは1乃至5当量である。

【0174】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基又はイミノ基が存在する場合、当該アミノ基又はイミノ基は、適宜、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

【0175】

このようにして得られる縮合体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程5-2) 本工程は、前記工程5-1で得られた縮合体を環化反応させることにより化合物(I)を製造する方法である。

本工程における環化反応は、文献記載の方法(例えばテトラヘドロン、2001年 第57巻9号、1793-1800頁に記載されている方法等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

環化反応にp-トルエンスルホン酸を用いる場合には、p-トルエンスルホン酸の量は、通常0.1乃至100當量、好ましくは0.1乃至1當量である。

【0176】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、N-メチルピロリジノン等又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。

【0177】

反応温度は、通常0度乃至200度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

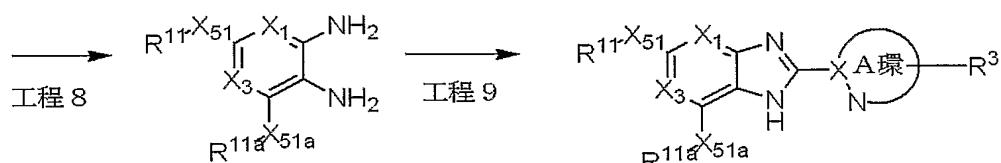
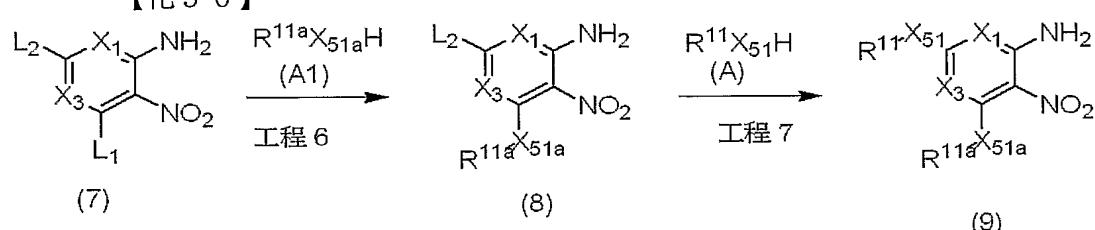
【0178】

このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I-11)は、以下の方法によっても製造することができる。

【0179】

【化36】



【0180】

[式中、L¹、L²は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物(7)と化合物(A1)とを反応させて、化合物(8)を製造する方法である。

【0181】

L¹、L²としては、より具体的には、例えば、フッ素基、塩素基、臭素基などのハロゲン基が挙げられる。

【0182】

用いられる化合物(2)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件

により異なるが、化合物(7) 1当量に対して、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0183】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0184】

用いられる塩基としては、本工程において、化合物(7)と化合物(A1)との反応において、化合物(8)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0185】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0度乃至250度である。

【0186】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至7.2時間、好ましくは0.1時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(8)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程7) 本工程は、塩基の存在下、化合物(8)と前記工程1で用いた化合物(A)とを反応させて、化合物(9)を製造する方法である。

本工程は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程8) 本工程は、化合物(9)のニトロ基を還元して、化合物(10)を製造する方法である。

【0187】

本工程は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0188】

このようにして得られる化合物(10)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程9) 本工程は、化合物(10)と前記記載の化合物(5)又は化合物(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-11)を製造する方法である。

【0189】

化合物(10)と化合物(5)との反応は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0190】

また、化合物(10)と化合物(6)との反応は、前記工程5-1及び5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0191】

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-11)は、公知の分離精製手段、例

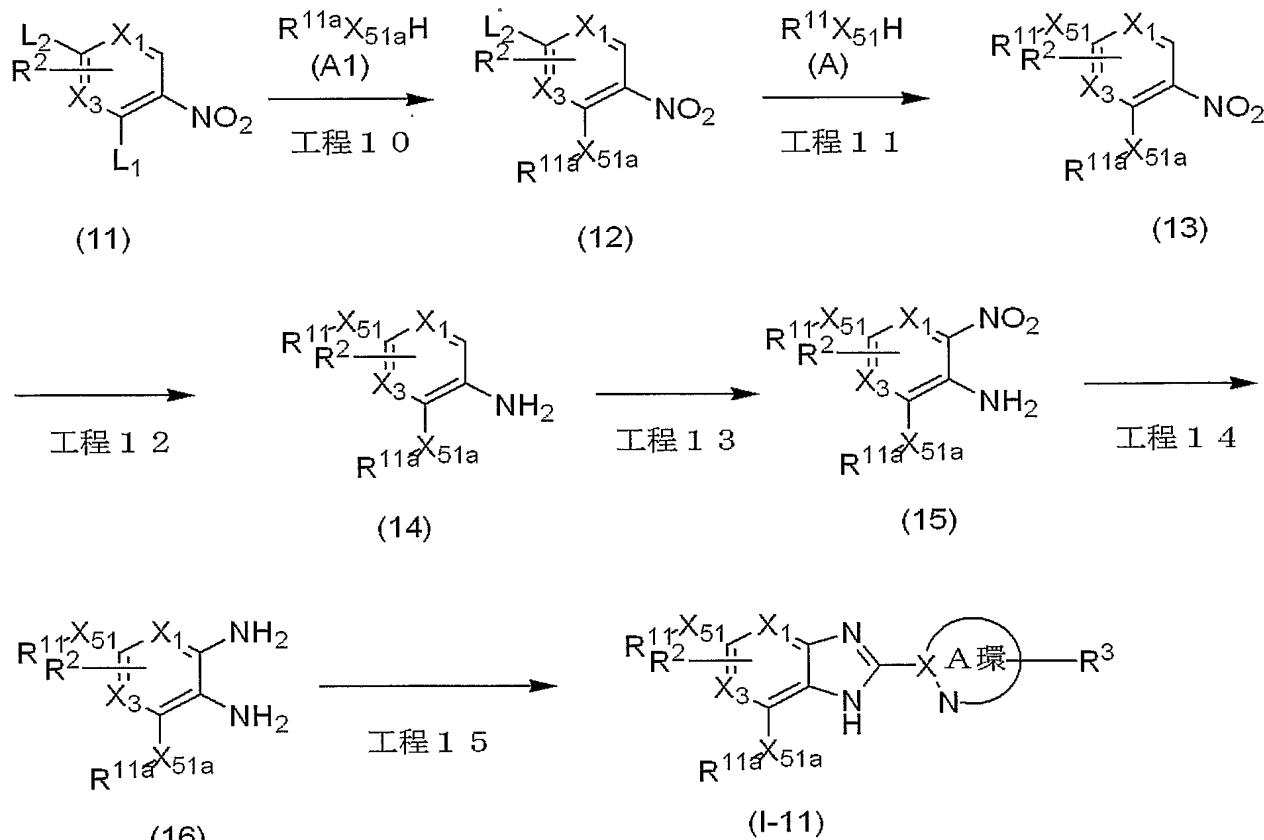
えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0192】

本発明に係る化合物(I-11)は、以下の方法によっても製造することができる。

【0193】

【化37】



【0194】

[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。各記号は前記定義と同じ]

(工程1.0) 本工程は、化合物(11)と前記記載の化合物(A1)とを反応させて、化合物(12)を製造する方法である。

【0195】

本工程は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0196】

このようにして得られる化合物(12)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程1.1) 本工程は、化合物(12)と前記記載の化合物(A)とを反応させて、化合物(13)を製造する方法である。

【0197】

本工程は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0198】

このようにして得られる化合物(13)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程1.2) 本工程は、化合物(13)のニトロ基を還元して、化合物(14)を製造す

る方法である。

本工程は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0199】

このようにして得られる化合物(14)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程13) 本工程は、前記工程で得られた化合物(14)にニトロ基を導入して、化合物(15)を製造する方法である。

本工程におけるニトロ化は、文献記載の方法(例えばシンセティック コミュニケーション、2001年 第31巻7号、1123-1128頁、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。該ニトロ化反応は、必要に応じて、化合物(14)の有するアミノ基を保護して行ってもよい。

ニトロ化に硝酸カリウムを用いる場合には、硝酸カリウムの量は、通常0.1乃至100当量、好ましくは0.1乃至2当量である。

【0200】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

【0201】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至70度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0202】

このようにして得られる化合物(15)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程14) 本工程は、化合物(15)の有するニトロ基を還元して、化合物(16)を製造する方法である。

【0203】

本工程は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0204】

このようにして得られる化合物(16)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程15) 本工程は、化合物(16)と前記記載の化合物(5)又は化合物(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-11)を製造する方法である。

【0205】

化合物(16)と化合物(5)との反応は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0206】

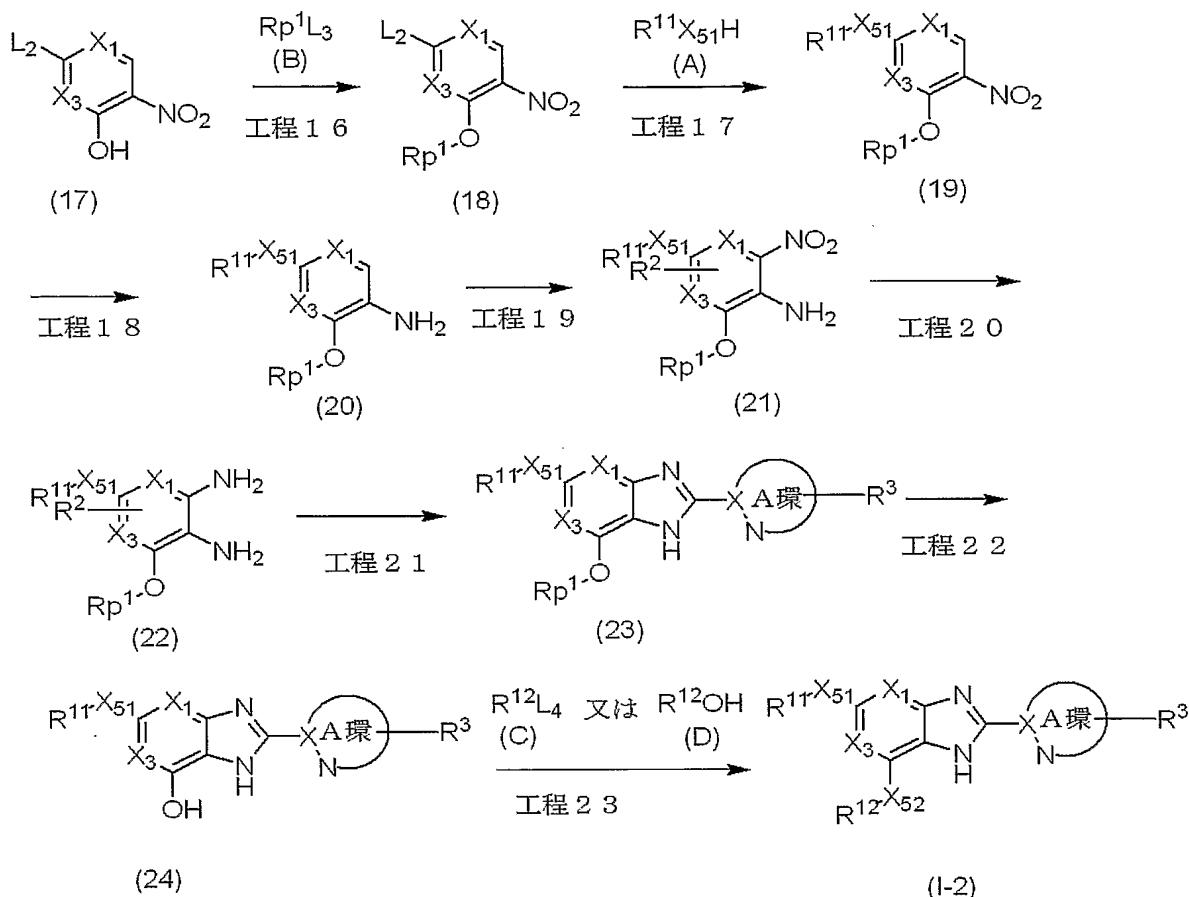
また、化合物(16)と化合物(6)との反応は、前記工程5-1及び5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0207】

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-11)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(I-2)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0208】
【化38】



[0209]

[式中、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 は、ハロゲンなどの脱離基を示す。 Rp^1 はヒドロキシ基の保護基を示す。各記号は前記定義に同じ]

(工程16) 本工程は、化合物(17)に保護基を導入する反応である。本工程において用いられる化合物(17)の有するヒドロキシ基の保護基R_p¹の導入は、前記記載の文献(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0210]

R_p^1 としては、より具体的には、例えば、メトキシメチル基、メチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エチル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルカルボニル基等が挙げられる。

[0 2 1 1]

用いられる化合物（B）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（17）1当量に対して、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

【0 2 1 2】

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

八、通用 0.

[0 2 1 3]

用いられる塩基としては、季工程において、化合物(17)と化合物(B)との反応に

において、化合物（18）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン、イミダゾール等が挙げられる。

【0214】

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度であり、好ましくは、0乃至80度である。

【0215】

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間であり、好ましくは、0.5乃至12時間である。

【0216】

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（18）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程17）本工程は、化合物（18）と前記化合物（A）とを反応させて、化合物（19）を製造する方法である。

【0217】

本工程は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0218】

このようにして得られる化合物（19）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程18）本工程は、化合物（19）の有するニトロ基を還元して、化合物（20）を製造する方法である。

【0219】

本工程は、前記工程12と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0220】

このようにして得られる化合物（20）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程19）本工程は、化合物（20）にニトロ基を導入して、化合物（21）を製造する方法である。

【0221】

本工程は、前記工程13と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0222】

このようにして得られる化合物（21）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程20）本工程は、化合物（21）のニトロ基を還元して、化合物（22）を製造する方法である。

本工程は、前記工程14と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（22）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーにより単離精製するか又は単離精製する

ことなく、次工程に付すことができる。

【0223】

(工程21) 本工程は化合物(22)と前記記載の化合物(5)又は化合物(6)とを反応させることにより、化合物(23)を製造する方法である。

化合物(22)と化合物(5)との反応は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0224】

また、化合物(22)と化合物(6)との反応は、前記工程5-1及び5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0225】

このようにして得られる化合物(23)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグリー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0226】

(工程22) 本工程は、化合物(23)のヒドロキシ基の保護基を除去して、化合物(24)を製造する方法である。

【0227】

本工程における保護基の除去は、文献記載の方法（例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、R_p¹がベンジル基の場合には、該保護基の除去は、例えば、パラジウム-炭素触媒等を用いる接触水素添加等を用いることにより行うことができる。

R_p¹の除去に水酸化パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、触媒の量は、通常0.01乃至1000当量、好ましくは0.1乃至10当量である。

【0228】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等が挙げられる。

【0229】

反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至100度である。反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0230】

このようにして得られる化合物(24)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0231】

(工程23) 本工程は、化合物(24)と化合物(C)とを反応させる工程(工程23-1)か、又は化合物(24)と化合物(D)とを反応させる工程(工程23-2)により、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

(工程23-1)

化合物(C)中のL₄としては、具体的には、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が挙げられる。

用いられる化合物(C)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(24)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

本工程における反応は、塩基の存在下行われ、

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物(24)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5

当量である。

【0232】

用いられる塩基としては、化合物(24)と化合物(C)との反応において、化合物(I-2)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0度乃至150度である。

【0233】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至5時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0234】

(工程23-2) 本工程は、前記工程で得られた化合物(24)と化合物(D)とを反応させ、必要に応じて、保護、脱保護を行うことにより本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

化合物(24)と化合物(D)との反応は、いわゆる光延反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えばミツノブ(Mitsunobu.O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクト(The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0235】

本工程において用いられるアルコール化合物(D)の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン等が挙げられる。

【0236】

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

【0237】

用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

【0238】

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(24)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

【0239】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

【0240】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

【0241】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばテトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

【0242】

このようにして得られる本発明に係る化合物（I-2）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0243】

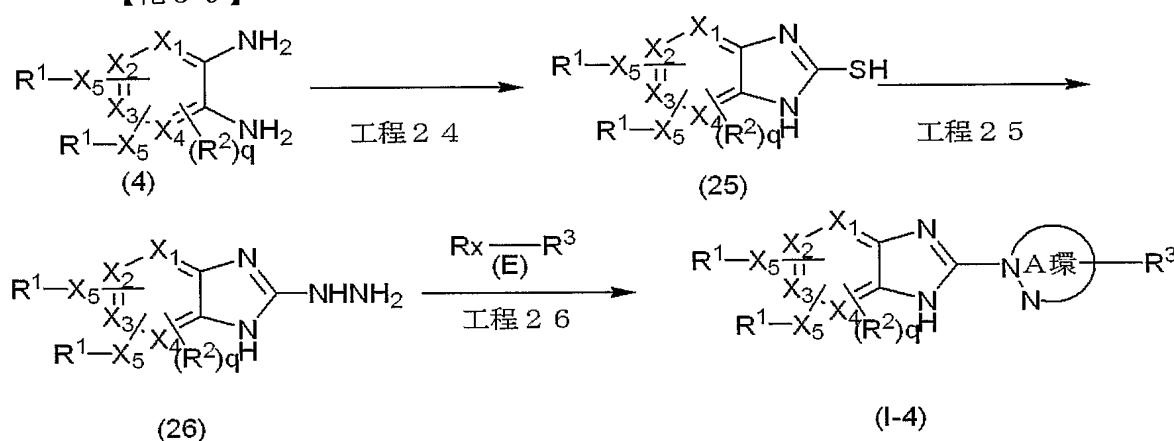
本発明に係る化合物（I-2）は、前記工程6又は7の一方の工程において、化合物（A）を用い、他方の工程において、化合物 $R^{1\sim 2}-X_{5\sim 2}H$ を用い、かつ、工程8及び工程9における反応を行うことにより本発明に係る化合物（I-2）を製造することもできる。

【0244】

本発明に係る化合物（I）のうち、Xが窒素原子である化合物（I-4）は、以下の方法によっても製造することができる。

【0245】

【化39】



【0246】

[式中、R_xは、ハロゲン原子、アルデヒド、エステル、CN又はそれらの等価体を2有するC₁-₆アルキルを示し、他の記号は、前記と同じ]

(工程24) 本工程は、化合物（4）から化合物（25）を製造する方法である。

【0247】

この反応は、塩基性存在下、文献記載の方法（例えば、Indian J. Chem. Sect. B; 32; 2; 1993; 262-265.）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0248】

例えば二酸化硫黄を用いて反応を行う場合、用いる二酸化硫黄の量は、通常0.1乃至500当量、好ましくは0.5乃至10当量である。

【0249】

用いられる塩基としては、化合物（4）との反応において、化合物（25）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0250】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

【0251】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至溶媒の還流温度である。

【0252】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（25）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0253】

(工程25) 本工程は、化合物（25）を用いて、化合物（26）を製造する工程である。本工程における反応は、ヒドラジン一水和物を用いて、文献記載の方法（例えば、Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262-265.）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0254】

用いるヒドラジン一水和物の量は、通常0.1乃至1000当量、好ましくは1乃至100当量である。

【0255】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至24時間である。

【0256】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至溶媒の還流温度である。

【0257】

本工程における反応は、無溶媒で行うことが好ましいが、反応に支障のないものであれば、反応溶媒を用いてもよく、用いられる反応溶媒としては、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

【0258】

このようにして得られる化合物（26）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0259】

(工程26) 本工程は、化合物（26）と化合物（E）とを反応させることにより、本発明に係る化合物（I-4）を製造する方法である。

【0260】

本工程における反応は、文献記載の方法（例えば、Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262-265. 等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

例えばピラゾールを構築する場合、テトラメトキシプロパンを用いて反応を行うことにより合成することができる。

用いられるテトラメトキシプロパンの量は、通常0.1乃至500当量、好ましくは0.5乃至100当量である。

【0261】

本工程における反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

【0262】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至溶媒の還流温度である。

【0263】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限

定されないが、具体的には、例えばエタノール、水、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

【0264】

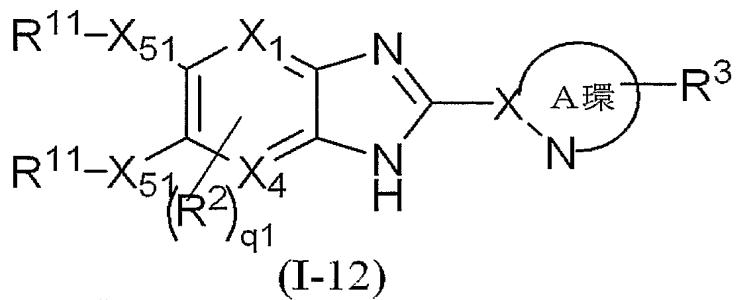
このようにして得られる本発明に係る化合物(I-4)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

5, 6-タイプの製造方法)

本発明に係る化合物(I-12)

【0265】

【化40】

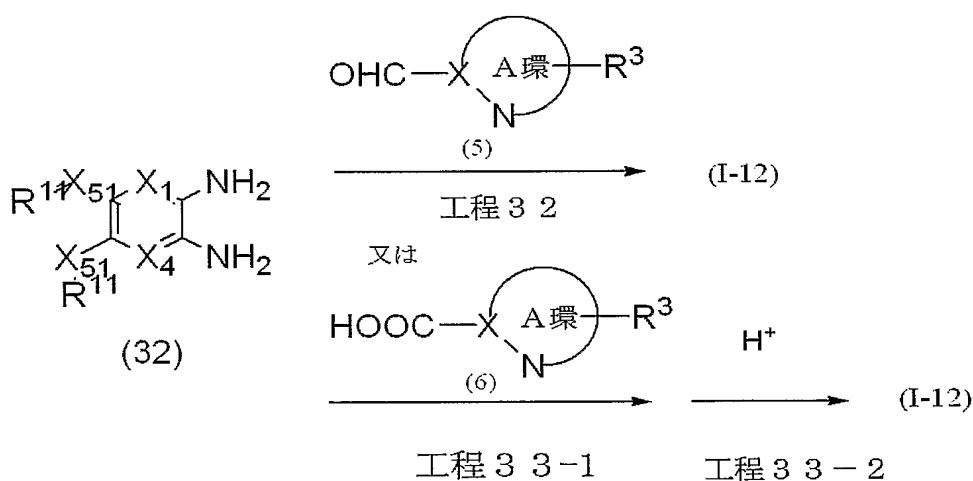
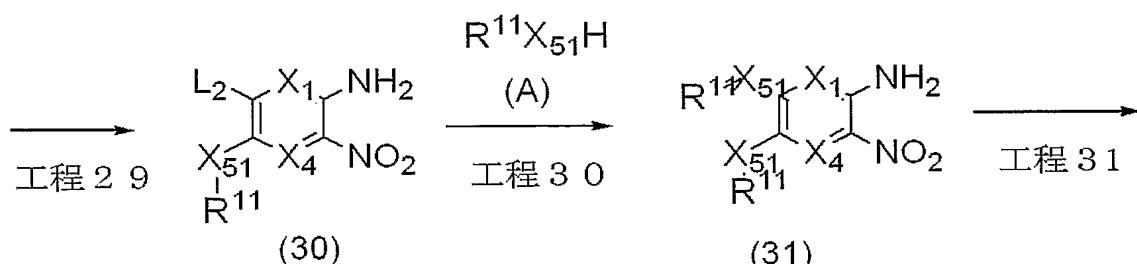
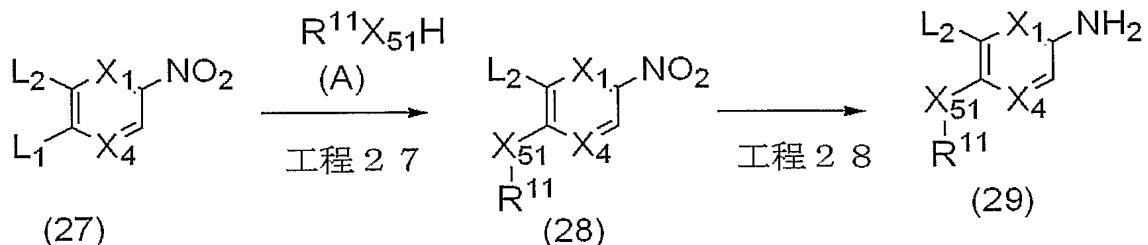


【0266】

[式中、各記号は前記と同じ]で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

【0267】

【化 4 1】



【0268】

[式中、 L^1 、 L^2 は、ハロゲンなどの脱離基を示し、他の記号は、前記と同じ]

(工程 27) 本工程は、塩基の存在下、化合物(27)と前記化合物(A)とを反応させて、化合物(28)を製造する方法である。

〔0269〕

L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素基、塩素基、臭素基などのハロゲン基が挙げられる。

[0270]

用いられる化合物（A）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（27）1当量に対して、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

[0271]

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

(0272)

用いられる塩基としては、本工程において、化合物（27）と化合物（A）との反応において、化合物（28）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、トリエチルアミン等が挙げられる。

[0273]

用いられる反応溶媒としては、不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り特に限定されないが、具体的には、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0274】

本工程における反応時間は、通常0. 1時間乃至72時間、好ましくは0. 5時間乃至5時間である。

このようにして得られる化合物（28）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程28）本工程は、前記工程で得られた化合物（28）のニトロ基を還元して、化合物（29）を製造する方法である。

【0275】

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

本工程において、ニトロ基の還元に10%パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、10%パラジウム-炭素触媒の量は、通常0. 01乃至10当量、好ましくは0. 1乃至1当量である。

【0276】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0277】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温度である。

反応時間は、通常0. 1時間乃至72時間、好ましくは0. 5時間乃至12時間である。

【0278】

このようにして得られる化合物（29）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

（工程29）本工程は、前記工程で得られた化合物（29）にニトロ基を導入して、化合物（30）を製造する方法である。

本工程におけるニトロ化は、必要に応じて、アニリンに保護基をつけた後、文献記載の方法（例えばシンセティック コミュニケーション、2001年 第31巻7号、1123-1128頁、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

ニトロ化に硝酸カリウムを用いる場合には、硝酸カリウムの量は、通常0. 1乃至100当量、好ましくは0. 1乃至1当量である。

【0279】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばトリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

【0280】

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至反応溶媒の還流温

度である。

反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0281】

このようにして得られる化合物(30)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程30) 本工程は、前記工程で得られた化合物(30)と前記化合物(A)とを反応させることにより化合物(31)を製造する方法である。

本工程は、必要に応じて、アニリンに保護基をつけた後、前記工程27と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(31)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程31) 本工程は、前記工程30で得られた化合物(31)のニトロ基を還元して、化合物(32)を製造する方法である。

【0282】

本工程における反応は、前記工程8と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0283】

このようにして得られる化合物(32)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程32) 本工程は、前記工程31で得られた化合物(32)と化合物(5)とを反応させることにより本発明に係る化合物(I-12)を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-12)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程33-1) 本工程は、前記工程31で得られた化合物(32)と化合物(6)とを反応させることにより縮合体を製造する方法である。

【0284】

本工程における反応は、前記工程5-1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる縮合体は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(33-2) 本工程は、前記工程33-1で得られた縮合体を環化反応に付すことにより、本発明に係る化合物(I-12)を製造する方法である。

本工程における環化反応は、前記工程5-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

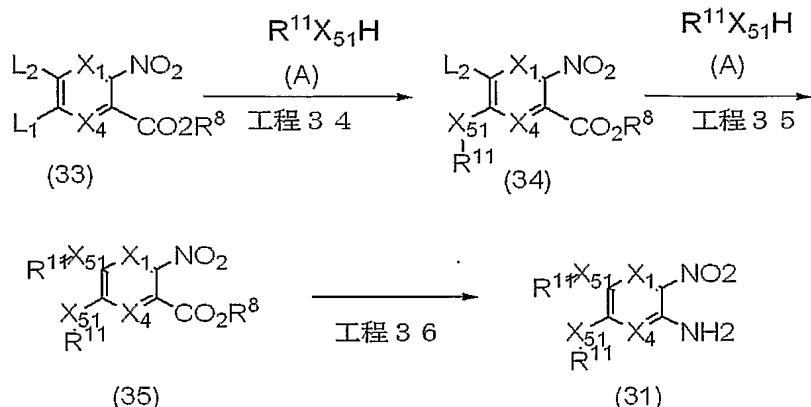
このようにして得られる本発明に係る化合物(I-12)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0285】

また、以下の方法によって製造する化合物(31)を用いることによっても、本発明に係る化合物(I-12)を製造することができる。

【0286】

【化 4 2】



〔式中、各記号は前記と同じ〕

(工程34) 本工程は、化合物(33)と前記化合物(A)とを反応させることにより化合物(34)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程27と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと當法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0287]

このようにして得られる化合物(34)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0288]

(工程35) 本工程は、化合物(34)と前記化合物(A)とを反応させることにより、化合物(35)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程30と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0 2 8 9]

このようにして得られる化合物(35)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0 2 9 0]

(工程36) 本工程は、前記工程35で得られた化合物(35)の有する $-C(O)OR^8$ をアミノ基に変換して、化合物(31)を製造する方法であり、例えば、いわゆるケルチウス(Curtius)転移反応が挙げられる。本工程における反応は、後述の工程48と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0291]

このようにして得られる化合物(31)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグリー等により単離精製することができる。

[0292]

得られた化合物(31)を用いて、前記工程31、32、33-1又は33-2の方法を用いて、本発明に係る化合物(I-2)を製造することができる。

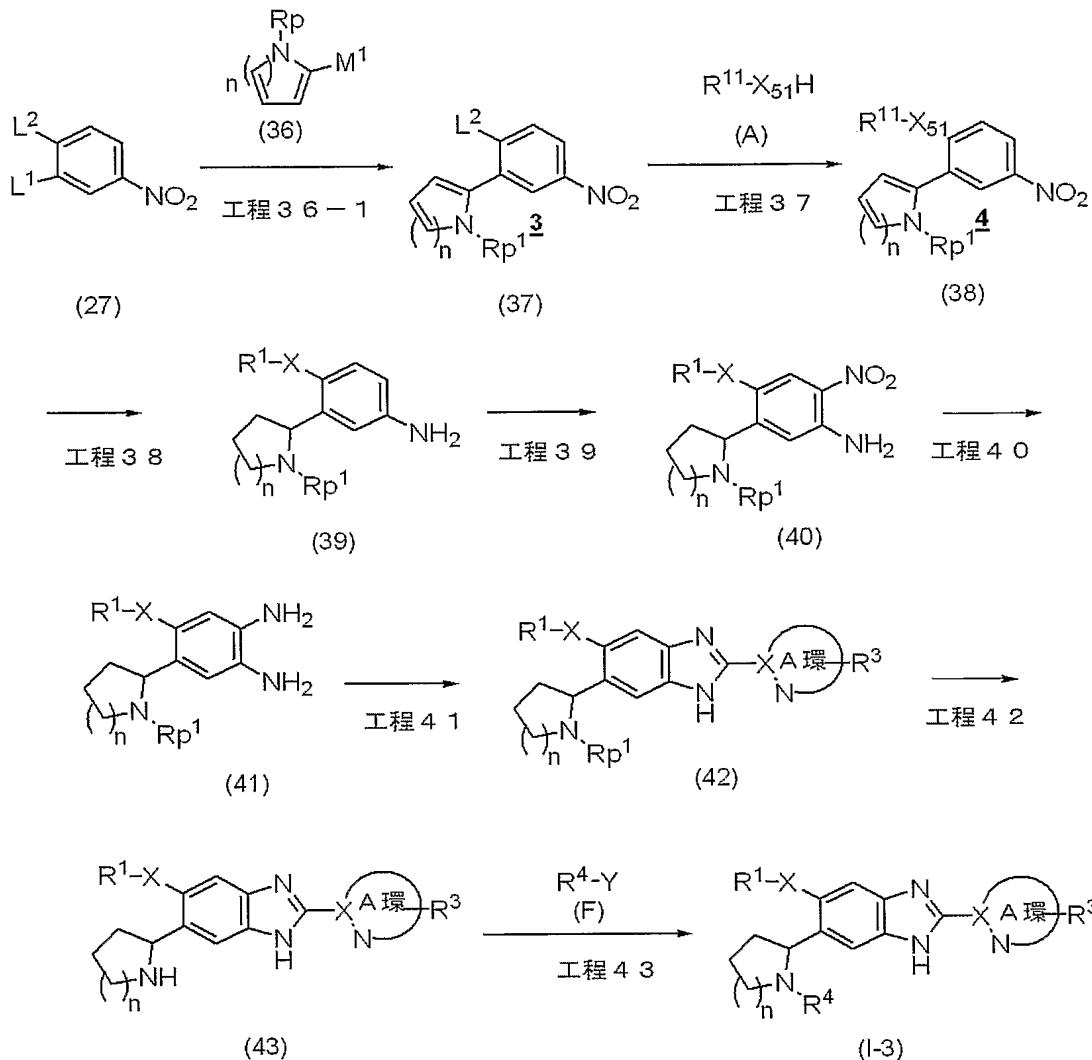
[0 2 9 3]

本発明に係る化合物（I-3）は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

[0 2 9 4]

[0 2 9 4]

【化42】



【0295】

[式中、nは、1又は2を示し、Yは脱離基を示し、他の記号は前記と同じ]

(工程36-1) 本工程は、塩基及び金属触媒の存在下、前記記載の化合物(27)と化合物(36)とを反応させて、化合物(37)を製造する方法である。

L^1 、 L^2 としては、より具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられる。

M^1 は、化合物(27)と化合物(36)との反応において、化合物(37)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、具体的には、例えば、トリアルキルスズ、ボロン酸、ボロン酸エステル等が挙げられる。化合物(36)としては、より具体的には、例えば、トリメチル-(ピリジン-2-イル)錫又は1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸等が挙げられる。

化合物(36)として、トリメチル-(ピリジン-2-イル)錫を用いる場合には、例えば、いわゆるStille反応を用いて行う方法が挙げられる。

また、化合物(36)として、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸を用いる場合には、例えば、いわゆる鈴木反応を用いて行う方法が挙げられる。

用いられる化合物(36)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(27)1当量に対して、通常0.1乃至5.0当量、好ましくは0.2乃至1.0当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至2.0当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物（27）と化合物（36）との反応において、化合物（37）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム t-ブロトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。

用いられる金属触媒の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.05乃至5当量である。

用いられる金属触媒としては、本工程において、化合物（27）と化合物（36）との反応において、化合物（37）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロ（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム等が挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばエチレングリコールジメチルエーテル、水、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ベンゼン、アセトン等が挙げられる。

【0296】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0297】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0298】

このようにして得られる化合物（37）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0299】

（工程37）本工程は、化合物（37）と前記化合物（A）とを反応させて、化合物（38）を製造する方法である。

【0300】

本工程における反応は、前記工程27と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0301】

このようにして得られる化合物（38）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0302】

（工程38）本工程は、化合物（38）のヘテロ芳香環及びニトロ基を水素雰囲気下、金属触媒にて還元し、必要に応じて保護基を導入して、化合物（39）を製造する方法である。

用いられる還元剤の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.1乃至1当量である。

用いられる還元剤としては、本工程において、化合物（38）から、化合物（39）を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、10%白金-炭素、白金

—

ブラックなどが挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至15

0度である。

【0303】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

本工程における反応圧力は、通常常圧乃至100気圧、好ましくは常圧乃至20気圧である。

【0304】

このようにして得られる化合物(39)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0305】

(工程39) 本工程は、化合物(39)にニトロ基を導入して、化合物(40)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程29と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。必要に応じて、Rp¹を変換することができる。

【0306】

このようにして得られる化合物(40)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0307】

(工程40) 本工程は、化合物(40)の有するニトロ基を還元して、化合物(41)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(41)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0308】

(工程41) 本工程は、化合物(41)と前記化合物(5)とを反応させて化合物(42)を製造するか、或いは、化合物(41)と前記化合物(6)とを反応させ、次いで環化反応に付すことにより化合物(42)を製造する方法である。

【0309】

化合物(41)と前記化合物(5)との反応は、前記工程32と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0310】

また、化合物(41)と前記化合物(6)とを反応させ、次いで、環化させる反応は、前記工程33-1及び33-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0311】

このようにして得られる化合物(42)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0312】

(工程42) 本工程は、得られた化合物(42)の有するアミノ基の保護基Rp¹を除去して、化合物(43)を製造する方法である。

【0313】

アミノ基の保護基Rp¹の除去方法は、前記文献記載の方法（例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物（43）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0314】

(工程43) 本工程は、化合物（43）と化合物（F）とを反応させることにより本発明に係る化合物（I-3）を製造する方法である。本工程におけるアミノ基の保護基R⁴の導入は前記記載の文献（例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、T. W. Green著、第2版、John Wiley&Sons社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

R⁴としては、より具体的にはアルキル基、アルキルアミド基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、アルキルカーバメート基等が挙げられる。

化合物（F）としては、具体的には、例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、クロロ酢酸、アクリル酸エチル、塩化メタンスルホニル、臭化ベンジル等が挙げられる。

用いられる化合物（F）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（43）1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、アセトン、エタノール、2-プロパノール等が挙げられる。

【0315】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0316】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物（I-3）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0317】

なお、化合物（42）において、アミノ基の保護基R_p¹が所望のR⁴に該当する場合には、以後の工程42及び43を行うことなく、化合物（42）が本発明に係る化合物である。

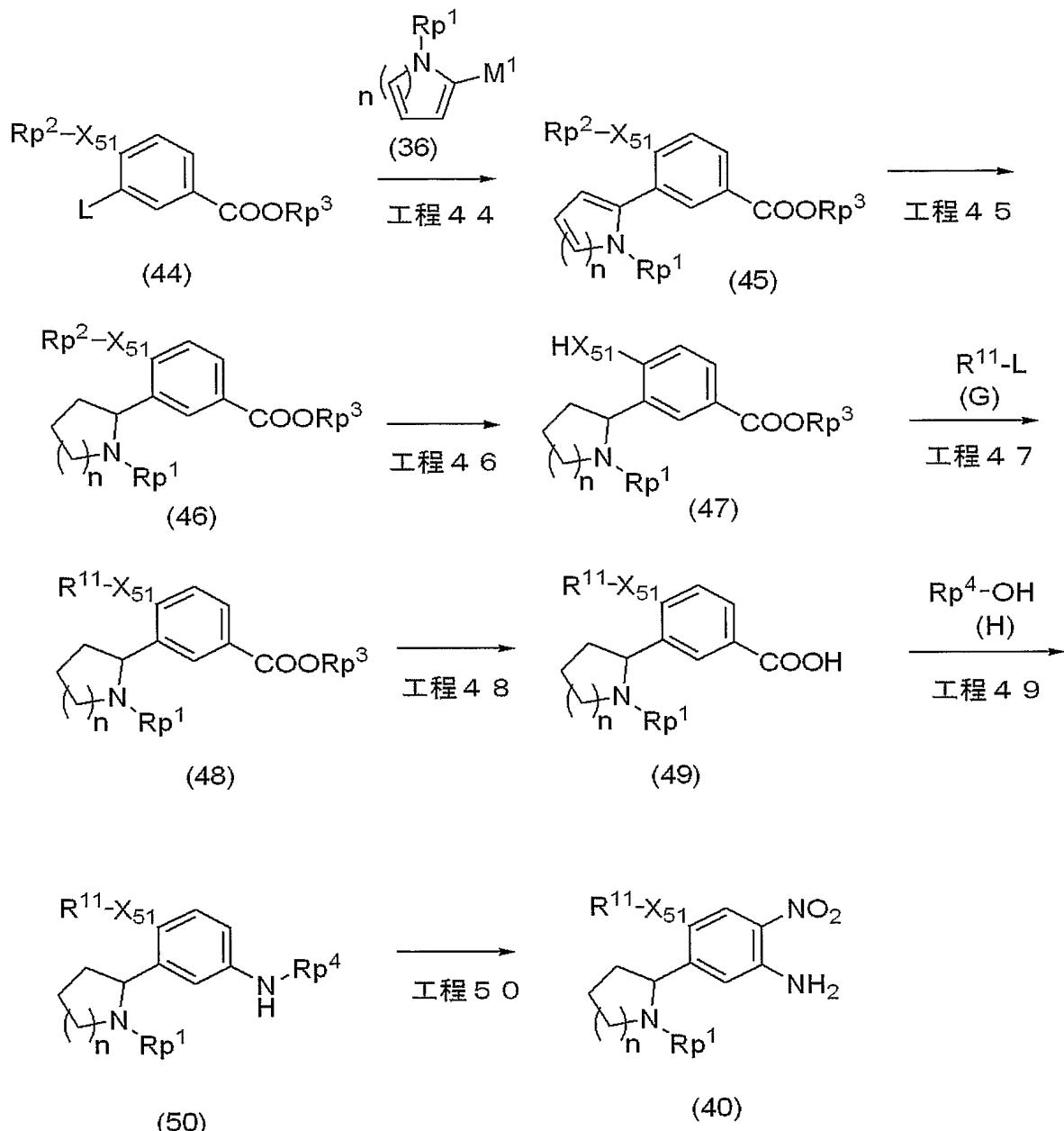
【0318】

また、化合物（43）が所望の化合物である場合には、工程43を行うことなく、化合物（43）が本発明に係る化合物となる。

本発明に係る化合物（I-3）は以下の方法によっても製造することができる。

【0319】

【化43】



【0320】

[式中、 Rp^2 、 Rp^3 及び Rp^4 は、それぞれ保護基を示し、 L は脱離基を示し、他の記号は前記と同じ]

(工程44) 本工程は、化合物(44)と前記化合物(36)とを反応させることにより、化合物(45)を製造する方法である。 Rp^2 は、 X_{51} の保護基を示し、具体的には、例えば、

メトキシメチル基、メチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルカルボニル基等が挙げられる。また、 Rp^3 は、カルボキシル基の保護基を示し、具体的には、例えば、

メトキシメチル基、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられる。 Rp^4 は、不活性なアルキル基を示し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基等が挙げられる。本工程における反応は、前記工程3

6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物(45)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0321】

(工程45) 本工程は、前記工程で得られた化合物(45)のヘテロ芳香環を水素雰囲気下、金属触媒にて還元し、化合物(46)を製造する方法である。

用いられる還元剤の量は、通常0.01乃至10当量、好ましくは0.05乃至1当量である。

用いられる還元剤としては、本工程において、化合物(45)から、化合物(46)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、10%白金-炭素、白金ブラックなどが挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0322】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

本工程における反応圧力は、通常常圧乃至100気圧、好ましくは常圧乃至20気圧である。

【0323】

このようにして得られる化合物(46)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0324】

(工程46) 本工程は、化合物(46)の有する保護基Rp²を除去して

、化合物(47)を製造する方法である。本工程における保護基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、Rp²がメトキシメチル基の場合には、該保護基の除去は、例えば、トリフルオロ酢酸等を用いることにより行うことができる。

Rp¹の除去にトリフルオロ酢酸を用いる場合には、触媒の量は、通常0.01乃至100当量、好ましくは0.1乃至10当量である。

【0325】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えばクロロホルム等が挙げられる。

【0326】

反応温度は、通常室温乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至100度である。反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

【0327】

このようにして得られる化合物(47)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。必要に応じて、Rp¹を変換することができる。

【0328】

(工程47) 本工程は、化合物(47)と化合物(G)とを反応させることにより、化合物(48)を製造する方法である。ここで、Lは脱離基を示し、前記L₁やL₂と同様の基が挙げられる。化合物(G)としては、具体的には、例えば、

4-フルオローベンゾニトリル、4-フルオローベンズアルデヒド等が挙げられる。本工程における反応は、前記工程27と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物(48)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0329】

(工程48) 本工程は、化合物(48)の有するカルボキシル基の保護基R_p³を除去して、化合物(49)を製造する方法である。化合物(48)の有するカルボキシル基の保護基としては、前記工程44乃至47においてカルボキシル基の保護基として作用し、かつ、工程48において容易に除去することができるものであれば、いかなるものであってもよいが、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の直鎖又は分岐を有する低級アルキル基、2-ヨウ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロゲン化低級アルキル基、アリル基、2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等の低級アルケニル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基等のアラルキル基等を挙げることができる。

【0330】

このようなカルボキシル基の保護基R_p³の導入及び除去方法については、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0331】

このようにして得られる化合物(49)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

【0332】

(工程49) 本工程は、化合物(49)と化合物(H)とを反応させることにより、化合物(50)を製造する方法であり、例えば、いわゆるクルチウス(Curtius)転移反応であり、塩基存在下、リン酸アジド化合物及びアルコール化合物(17-1)を用いて、文献記載の方法(例えばテトラヘドロン(Tetrahedron)、第31巻、1974年、p 2151-2157、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられるアルコール化合物(H)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(49)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常0.1乃至20当量、好ましくは0.5乃至5当量である。

用いられるリン酸アジド化合物としては、本工程において、化合物(49)と化合物(H)との反応において、化合物(50)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、ジエチルリン酸アジド、ジフェニルリン酸アジド等が挙げられる。

用いられる塩基としては、本工程において、化合物(49)と化合物(H)との反応において、化合物(50)を製造するものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウムtert-ブキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されな

いが、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、ベンゼン等が挙げられる。

【0333】

本工程における反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

【0334】

本工程における反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(50)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程50) 本工程は、化合物(50)にニトロ基を導入して、前記記載の化合物(40)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程29と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせて行うことができる。

【0335】

このようにして得られる化合物(40)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、前記工程40乃至43の方法によって、本発明に係る化合物(I-3)を製造することができる。

本発明によって提供される新規2-ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物(I)及び(I)に包含される上記式(I-1)、(I-11)、(I-12)、(I-2)、(I-3)及び(I-4)を用いて、常法に従って製造することができる。

【0336】

具体的には、上記(I)、(I-1)、(I-11)、(I-12)、(I-2)、(I-3)又は(I-4)の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

【0337】

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式(I)の化合物は、式(I)の化合物と担体物質とを組み合わせて用いることができる。

【0338】

本発明に係る式(I)の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

【0339】

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は

、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

【0340】

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

【0341】

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg(好ましくは0.01mgから約10mg)であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

【0342】

上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分(薬学的に許容される賦形剤)も含む。医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

【0343】

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

【0344】

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釀剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

【0345】

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

【0346】

上記の通常の投与形態に加えて、式(I)に係る化合物は、例えば、U.S.特許番号3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、3,630,200及び4,008,719に記載の放出制御手段及び/又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

【0347】

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とと一緒にする方法も含まれる。

【0348】

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ充分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カシュー剤又はカプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

式(I)の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

【0349】

【表1】

注射用懸濁液 (I.M.)

	mg/ml
式(I) 化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0mlとする。

【0350】

【表2】

錠剤

	mg/tablet
式(I) 化合物	25
メチルセルロース	415
Tween 80	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
合計	500mg

【0351】

【表3】

カプセル剤

	mg/tcapsule
式(I) 化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計	600mg

【0352】

【表4】
エアロゾール

	1容器あたり
式(I)の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c .	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g

【0353】

式(I)の化合物は、2型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式(I)の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

【0354】

式(I)の化合物は、1又は2以上の薬剤と同時に使用する場合には、式(I)の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて、1又は2以上の他の活性成分も含む。式(I)の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(a) ビスーグアニド(例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)

(b) PPARアゴニスト(例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)

(c) インスリン

(d) ソマトスタチン

(e) α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、

(f) インスリン分泌促進剤(例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリビジド、グリキシン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)、及び

(g) DP-IV阻害剤

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

【0355】

次に本発明に係る化合物(I)で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

【0356】

前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法(例えば、ディアベテス(Diabetes)、第45巻、第1671頁ー1677頁、1996年等)又はそれに準じた方法によって行うことができる。

【0357】

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

【0358】

このアッセイで使用するrecombinant human liver GKはF

LAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTIFLA G M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

【0359】

アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol) を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開始させる（最終グルコース濃度=2.5mM）。

【0360】

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1%DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

【0361】

DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、Emax(%)及びEC50(μM)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

【0362】

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下記表5に示す。

【0363】

【表5】

(本発明化合物のGK活性化能)

化合物番号	Emax (%)	EC50 (μM)
実施例 77	832	1.4
実施例 28	768	2.3
実施例 147	664	1.9

【0364】

本発明に係る化合物は上記表5に示したように、Emax及びEC50を指標として、優れたGK活性化能を有している。

【実施例】

【0365】

以下において、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例1

製造例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350μm以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例2

製造例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177μmの大きさの顆粒剤とする。

製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製する。

製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラ

チン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

【0366】

以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0367】

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60 F₂₄₅ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) 又はYMC-GELTM ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

【0368】

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

dd : ダブルダブルレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

b r : ブロード

q : カルテット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

実施例 1

2-ピリジン-2-イル-5, 6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

3-(2-フルオロー-4-ニトロフェノキシ)-ピリジンの合成

3, 4-ジフルオロニトロベンゼン 3. 18 g のジメチルホルムアミド 20 mL 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 2. 09 g、及び炭酸カリウム 5. 52 g を加え、反応液を 90 度にて 1 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) にて精製し、表題化合物 4. 72 g を得た。

(工程 2)

5-フルオロー-2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミンの合成

3-(2-フルオロー-4-ニトロフェノキシ)-ピリジン 4. 72 g のメタノール 30 mL 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 1. 0 g を加え、反応液を水素雰囲気下

、5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のトリフルオロ酢酸40m1溶液に、硝酸カリウム1.88gを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=4/1）にて精製し、表題化合物2.69gを得た。

（工程3）

4,5-ビース-（ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成
3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-ピリジン680mgのジメチルホルムアミド8m1溶液に、3-ヒドロキシピリジン285mg、及び炭酸カリウム829mgを加え、反応液を90度にて2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1～酢酸エチル）にて精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のエタノール10m1溶液に、展開ラネーニッケル触媒500mgを加え、反応液を水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することで、表題化合物641mgを得た。

（工程4）

2-ピリジン-2-イル-5,6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

4,5-ビース-（ピリジン-3-イルオキシ）-ベンゼン-1,2-ジアミン30mgのニトロベンゼン0.3m1溶液に、ピリジン-2-カルボキサルデヒド0.01m1を120度にて加え、反応液を同温度にて2時間攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgeleTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物4.3mgを黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.10-7.40 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, ddd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 7.6Hz), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, td, J=7.6Hz, 1.2Hz), 8.12-8.40 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=7.6Hz), 8.63 (1H, d, J=4.8Hz), 10.8 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 382 [M+H]

実施例2

5-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例1（工程2）で得られた5-フルオロ-2-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニルアミン、及び2-ヒドロキシメチルフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.45 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 7.04 (1H, t, J=6.8Hz), 7.08-7.30 (5H, m), 7.30-7.43 (2H, m), 7.86 (1H, t d, J=8.0Hz, 2.4Hz), 8.18-8.32 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 8.62 (1H, d, J=8.4Hz), 10.54 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 411 [M+H]

実施例3

5-(2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(1-ヒドロキシエチル)フェノールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.34 (6H, m), 4.80-4.96 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J=4.4Hz, 8.0Hz), 7.02-7.34 (6H, m), 7.38 (1H, t, J=6.4Hz), 7.42-7.60 (1H, m), 7.87 (1H, td, J=7.6Hz, 1.6Hz), 8.20-8.34 (2H, m), 8.39 (1H, d, J=7.6Hz), 8.60-8.64 (1H, m), 10.72 (1H, brs)

E SI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例4

5-(2-アセチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-アセチルフェノールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2.22-2.50 (3H, m), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00-7.45 (4H, m), 7.45-7.95 (5H, m), 8.20-8.35 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=7.6Hz), 8.60-8.70 (1H, m), 10.49 (1H, brs)

E SI-MS (m/e) : 423 [M+H]

実施例5

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 6.80 (1H, t, J=8.0Hz), 7.06 (1H, t, J=7.6Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.74 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=7.6Hz), 7.58-7.70 (1H, m), 7.87 (1H, t, J=7.6Hz), 8.12-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J=8.0Hz), 8.58-8.68 (1H, m), 10.80-11.08 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例6

5-(3-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 7.02-7.08 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=4.4Hz, 7.5Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.39 (1H, t, J=5.9Hz), 7.42-7.52 (1H, m), 7.88 (1H, dt, J=1.6Hz, 7.9Hz), 8.22 (1H, d, J=3.6Hz), 8.30 (1H, d, J=3.6Hz), 8.39 (1H, d, J=7.9Hz), 8.62 (1H, d, J=5.9Hz)

E SI-MS (m/e) : 406 [M+H]⁺

実施例 7

5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 6.84 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.04 - 7.12 (1H, m), 7.12 - 7.26 (1H, m), 7.26 - 7.43 (1H, m), 7.30 - 7.43 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.44 - 7.76 (1H, m), 7.78 - 7.90 (1H, m), 8.12 - 8.21 (1H, m), 8.21 - 8.30 (1H, m), 8.30 - 8.40 (1H, m), 8.43 - 8.65 (1H, m), 10.88 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例 8

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ-安息香酸ジメチルアミドを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, br s), 3.08 (3H, br s), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 - 7.23 (2H, m), 7.26 - 7.36 (3H, m), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 8.19 - 8.38 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz)
ESI-MS (m/e) : 452 [M+H]

実施例 9

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-メチルスルホニルフェノールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.40 (3H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 - 7.16 (1H, m), 7.17 - 7.25 (1H, m), 7.32 (1/2H, s), 7.38 (1/2H, s), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.65 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.83 (2H, dd, J = 8.8, 3.1 Hz), 7.90 (1H,ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.32 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 4.7 Hz), 10.84 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 459 [M+H]

実施例 10

5-(4-メトキカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステルを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.88 (3H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H,ddd, J = 8.6, 2.9, 1.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.6, 4.8 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.32 (1H, br

s), 7.87 (1H, d d d, J=7.7, 7.7, 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.27 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.37 (1H, d d, J=7.7, 1.1 Hz), 8.61 (1H, d d, J=5.1, 1.8 Hz), 10.80 (1H, b r s)
 ESI-MS (m/e) : 439 [M+H]

実施例 1 1

5-(2-ホルミルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92-7.58 (6H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.87 (1H, t d, J=7.6 Hz, 1.2 Hz), 8.12-8.34 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.55-8.67 (1H, m), 10.06 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 409 [M+H]

実施例 1 2

5-(2-カルボキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸を用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (1H, d d d, J=8.6, 2.9, 1.5 Hz), 7.34 (1H, d d d, J=8.6, 4.8, 0.7 Hz), 7.48 (1H, d d, J=7.7, 4.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, d d d, J=7.7, 7.7, 1.5 Hz), 8.09 (1H, d d, J=2.9, 0.7 Hz), 8.20 (1H, d d, J=4.8, 1.5 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.8 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例 1 3

5-(2-メチルピリジン-5-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

6-メチルピリジン-3-チオールを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.53 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.05, 7.36 (tautomer, 1H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.44, 7.76 (tautomer, 1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.26-8.36 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=4.4 Hz), 11.28-11.40, 11.40-11.50 (tautomer, 1H, b r s)
 ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例 1 4

5-ベンゼンスルホニルアミノ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・二トリフルオロ酢酸塩

ベンゼンスルホニアミドを用いて、実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 29 (1H, s), 7. 40 (2H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 51 (1H, dd, J = 8. 4 Hz, 2. 4 Hz), 7. 52 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 58 - 7. 68 (2H, m), 7. 71 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 93 (1H, s), 8. 07 (1H, t, J = 8. 4 Hz), 8. 16 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 26 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 46 (1H, d, J = 4. 4 Hz), 8. 81 (1H, d, J = 4. 4 Hz)
ESI-MS (m/e) : 444 [M+H]

実施例 15

5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メチルスルホニルフェノール、及び2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを順次用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1. 19 (3H, t, J = 7. 0 Hz), 3. 03 (3H, s), 4. 14 (2H, q, J = 7. 0 Hz), 6. 87 (1H, dd, J = 7. 4, 6. 3 Hz), 7. 00 (2H, dd, J = 9. 0, 2. 2 Hz), 7. 10 - 7. 17 (1H, m), 7. 14 (1/2H, brs), 7. 32 (1/2H, brs), 7. 37 - 7. 43 (2H, m), 7. 49 (1/2H, brs), 7. 67 (1/2H, brs), 7. 81 (2H, dd, J = 9. 0, 2. 2 Hz), 7. 82 - 7. 90 (2H, m), 8. 36 - 8. 40 (1H, m), 8. 62 - 8. 64 (1H, m), 10. 85 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 530 [M+H]

実施例 16

5-(2-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 15 で得られた4-フルオロ-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを順次用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2. 58 - 3. 06 (9H, m), 6. 83 (1/3H, d, J = 8. 6 Hz), 6. 86 (2/3H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 02 - 7. 11 (3H, m), 7. 12 - 7. 18 (2H, m), 7. 12 - 7. 18 (1/2H, m), 7. 23 - 7. 33 (1H, m), 7. 23 - 7. 33 (1/2H, m), 7. 36 - 7. 40 (1H, m), 7. 58 (1/3H, s), 7. 64 (2/3H, s), 7. 83 - 7. 90 (3H, m), 8. 34 - 8. 38 (1H, m), 8. 62 - 8. 64 (1H, m), 10. 58 (2/3H, brs), 10. 61 (1/3H, brs)

ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例 17

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-メトキシフェノールを用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 03 (3H, s), 3. 69 (3H, s), 6. 87 - 6. 95 (3H, m), 7. 00 (1/2H, s), 7. 08 (2H, dd, J = 8. 9, 2. 8 Hz), 7. 08 - 7. 38 (1H, m), 7. 31 (1/2H, s), 7. 35 (1/2H, s), 7. 35 - 7. 38 (1H, m), 7. 64 (1/2H, s), 7. 83 (2H, dd, J = 8. 9, 2. 8 Hz), 7. 87 (1H, dd, J = 7. 8

, 1. 6 H z) , 8. 33-8. 38 (1 H, m) , 8. 60-8. 62 (1 H, m) ,
 10. 62 (1/2 H, b r s) , 10. 73 (1/2 H, b r s)
 E S I - M S (m/e) : 488 [M+H]

実施例 18

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (C D C 13) δ : 6. 78 (1 H, d, J = 8. 4 H z) , 6. 86 (2 H, t, J = 9. 6 H z) , 7. 09 (1 H, d d, J = 8. 4 H z, 12. 8 H z) , 7. 37-7. 55 (4 H, m) , 7. 62-7. 92 (4 H, m) , 8. 40 (1 H, d, J = 8. 4 H z) , 8. 64 (1 H, d, J = 4. 0 H z)
 E S I - M S (m/e) : 483 [M+H]

実施例 19

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-5-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール・一トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシベンズイミダゾールを用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ H NMR (C D 3 O D) δ : 3. 01 (3 H, s) , 6. 89 (1 H, d, J = 7. 0 H z) , 6. 94 (2 H, d, J = 9. 4 H z) , 7. 01-7. 12 (3 H, m) , 7. 68 (1 H, t, J = 7. 8 H z) , 7. 72 (2 H, d, J = 9. 4 H z) , 7. 79 (1 H, s) , 8. 03 (1 H, s) , 8. 14 (1 H, t, J = 7. 8 H z) , 8. 37 (1 H, t, J = 7. 8 H z) , 8. 89 (1 H, d, J = 4. 7 H z)
 E S I - M S (m/e) : 498 [M+H]

実施例 20

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-フェノキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミド、及びフェノールを順次用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (C D C 13) δ : 2. 99 (3 H, b r s) , 3. 07 (3 H, b r s) , 6. 85-6. 88 (4 H, m) , 6. 97-7. 14 (1 H, m) , 7. 21-7. 27 (3 H, m) , 7. 31-7. 37 (3 H, m) , 7. 55 (1/2 H, b r s) , 7. 61 (1/2 H, b r s) , 7. 84 (1 H, d d d, J = 7. 7, 7. 7, 1. 5 H z) , 8. 35 (1 H, d, J = 7. 7 H z) , 8. 61 (1 H, b r s) , 10. 48 (1/2 H, b r s) , 10. 51 (1/2 H, b r s)
 E S I - M S (m/e) : 451 [M+H]

実施例 21

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(4-メチルスルファニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 20 で得られた 4-フルオロ-5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 4-メチルメルカプトフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (C D C 13) δ : 2. 44 (3 H, s) , 2. 99 (3 H, b r s) , 3. 07 (3 H, b r s) , 6. 81 (2 H, d, J = 8. 4 H z) , 6. 87 (2 H, d,

$J = 8.4\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.10-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.54 (1/2H, brs), 7.60 (1/2H, brs), 7.84 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 8.59-8.61 (1H, m), 10.55 (1/2H, brs), 10.60 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 497 [M+H]

実施例22

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-メチルスルホニルフェノールを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.94 (3/2H, s), 2.99 (3H, brs), 3.03 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.88-6.93 (3H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.24 (1/2H, s), 7.34-7.42 (3H, m), 7.39 (1/2H, s), 7.45-7.52 (1H, m), 7.64 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.86-7.90 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$), 10.72 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例23

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メチルスルホニルフェノールを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.00 (3H, brs), 3.03 (3H, s), 3.08 (3H, brs), 6.81 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.26 (1/2H, brs), 7.32 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 7.7, 4.9\text{ Hz}$), 7.64 (1/2H, brs), 7.66 (1/2H, brs), 7.79 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H,ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$), 10.77 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例24

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(4-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-メトキシフェノールを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.00-3.07 (6H, m), 3.76 (3/2H, s), 3.77 (3/2H, s), 6.74-6.86 (4H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.05 (1/2H, brs), 7.19 (1/2H, brs), 7.32-7.36 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.43 (1/2H, brs), 7.58 (1/2H, brs), 7.83 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J = 7.7, 3.7\text{ Hz}$), 8.58-8.61 (1H, m), 10.58 (1/2H, brs), 10.79 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例25

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・二トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 6. 93-7. 13 (4H, m), 7. 37-7. 45 (2H, m), 7. 41 (1H x 1/2, s), 7. 56 (1H x 1/2, s), 7. 64 (1H x 1/2, s), 7. 67-7. 75 (1H, m), 7. 77-7. 84 (1H, m), 7. 81 (1H x 1/2, s), 8. 02-8. 06 (1H, m), 8. 12-8. 20 (1H, m), 8. 27-8. 33 (1H, m), 8. 82-8. 87 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 452 [M+H]

実施例26

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 20 (3H, t, J=7. 0 Hz), 3. 01 (3H, brs), 3. 07 (3H, brs), 4. 17 (2H, q, J=7. 0 Hz), 6. 80-6. 91 (3H, m), 7. 08-7. 14 (1H, m), 7. 12 (1/2H, brs), 7. 18 (1/2H, brs), 7. 26-7. 41 (4H, m), 7. 49 (1/2H, brs), 7. 61 (1/2H, brs), 7. 84-7. 87 (2H, m), 8. 34-8. 38 (1H, m), 8. 61-8. 62 (1H, m), 10. 85 (1/2H, brs), 10. 95 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 523 [M+H]

実施例27

5-(2-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ安息香酸 ジメチルアミドを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 2. 64-3. 08 (12H, m), 6. 81 (1/2H, s), 6. 85 (1/2H, s), 6. 94 (1H, dd, J=8. 8, 2. 7 Hz), 7. 08 (1/2H, s), 7. 12 (1/2H, s), 7. 21 (1/2H, s), 7. 24 (1/2H, s), 7. 25-7. 29 (2H, m), 7. 30-7. 34 (1H, m), 7. 35-7. 53 (2H, m), 7. 59 (1H, d, J=3. 1 Hz), 7. 83-7. 88 (1H, m), 8. 33-8. 38 (1H, m), 8. 63 (1H, d, J=4. 9 Hz), 10. 52 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

実施例28

5-(2-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-アセチルフェノールを用いて、実施例21と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 2. 36 (3/2H, s), 2. 40 (3/2H, s), 3. 00 (3H, brs), 3. 08 (3H, brs), 6. 76-6. 84 (3H, m), 7. 05-7. 11 (1H, m), 7. 15-7. 25 (1H, m), 7. 26-7

. 28 (1H, m), 7. 32-7. 35 (2H, m), 7. 38-7. 42 (1H, m), 7. 63 (1/2H, s), 7. 68 (1/2H, s), 7. 78 (1H, d, J=7. 4 Hz), 7. 86-7. 90 (1H, m), 8. 39 (1H, d, J=7. 0 Hz), 8. 65 (1H, s), 10. 73 (1H x 1/2, brs), 10. 88 (1H x 1/2, brs)
 ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 29

5-(4-アセチルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-アセチルフェノールを用いて、実施例 21 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2. 55 (3H, s), 2. 98 (3H, brs), 3. 09 (3H, brs), 6. 70-6. 90 (4H, m), 7. 23 (1/2H, s), 7. 34 (1/2H, s), 7. 26 (1/2H, s), 7. 33-7. 35 (2H, m), 7. 38-7. 42 (1H, m), 7. 65 (1/2H, s), 7. 68 (1/2H, s) 7. 86-7. 91 (3H, m), 8. 40 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 65 (1H, d, J=3. 5 Hz), 10. 85 (1/2H, brs), 10. 95 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 30

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシベンゾニトリル、及び4-ヒドロキシベンゾニトリルを順次用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 6. 80 (1H, t, J=8. 8 Hz), 6. 86 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 89 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 08 (1H, t d, J=7. 6 Hz, 7. 4 Hz), 7. 34-7. 47 (3H, m), 7. 47-7. 58 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=5. 2 Hz), 7. 88 (1H, t, J=7. 6 Hz), 8. 38 (1H, d, J=7. 6 Hz), 8. 65 (1H, d, J=4. 0 Hz), 10. 58 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

実施例 31

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(3-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 30 で得られた4-フルオロー-5-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトローフェニルアミン、及び3-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 30 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 6. 93-6. 84 (1H, m), 6. 96-7. 12 (3H, m), 7. 27-7. 38 (3H, m), 7. 38-7. 48 (2H, m), 7. 54 (1H, dd, J=1. 6 Hz, 7. 6 Hz), 7. 68 (1H, d, J=13. 2 Hz), 7. 89 (1H, t, J=7. 6 Hz), 8. 42 (1H, d, J=7. 6 Hz), 8. 65 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

実施例 32

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 6.29 (1H, q, J = 7.6 Hz), 6.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.01-7.16 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.65-8.71 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例33

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフォルオロ酢酸塩

4-ヒドロキシエチルフェノールを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.78 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19-7.21 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 8.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.85 (1H, d, J = 4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 449 [M+H]

実施例34

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール

4-ヒドロキシペリジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.28-1.36 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35-7.53 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.74 (1H, d, J = 4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例35

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロピペリジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.55-1.82 (4H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 3.14-3.33 (3H, m), 6.65 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45-7.54 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.75 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 414 [M+H]

実施例36

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール

ナトリウムメトキシドを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.78 (3H, s), 6.63-6.69 (1H, m), 7.05 (1H, t, J=7.8Hz), 6.95-7.24 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.39-7.58 (1H, m), 7.62 (1H, d, =7.8Hz), 7.82-7.89 (1H, m), 8.35-8.41 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=3.9Hz), 11.14 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 343 [M+H]

実施例37

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール

実施例30で得られた4-フルオロ-5-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトローフェニルアミンを用いて、実施例1(工程4)及び(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.80 (1H, t, J=7.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8Hz), 7.36 (1H, d, J=7.8Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.91 (1H, t, J=7.8Hz), 8.41 (1H, t, J=7.8Hz), 8.67 (1H, d, J=4.3Hz), 10.82 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 331 [M+H]

実施例38

5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1-オキシピリジン-3-オール、及び4-シアノフェノールを順次用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.86-6.90 (2H, m), 7.11 (1/2H, ddd, J=7.3, 2.8, 1.5Hz), 7.13 (1/2H, ddd, J=7.3, 2.8, 1.5Hz), 7.18 (1/2H, dd, J=7.3, 4.8Hz), 7.20 (1/2H, dd, J=7.3, 4.8Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.37 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.48-7.57 (3H, m), 7.60 (1/2H, s), 7.66 (1/2H, s), 8.20 (1/2H, d, J=2.8Hz), 8.21 (1/2H, d, J=2.8Hz), 8.30 (1/2H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.32 (1/2H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.37 (1H, d, J=7.0Hz), 8.65-8.70 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 422 [M+H]

実施例39

2-ピラジン-2-イル-5,6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

実施例1(工程3)で得られた4,5-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン15mgのピリジン1ml溶液に、ピラジン-2-カルボン酸7.7mg、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩20mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をオキシ塩化リン1mlに懸濁させ、反応液を100度にて一終

夜攪拌した。オキシ塩化リンを減圧留去した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 15/1 + 0.1% アンモニア水) にて精製し、表題化合物 1. 1 mg を黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 7.20 - 7.82 (6H, m), 8.11 (2H, s), 8.20 - 8.28 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.47 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 383 [M+H]

実施例 4 0

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 9 で得られた 4-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDC₁₃) δ : 2.91 (3H, s), 3.04 (3H, d, J = 1.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 - 7.18 (1H, m), 7.19 - 7.25 (1H, m), 7.35 (1/2H, s), 7.41 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.73 (1/2H, s), 7.84 (2H, dd, J = 9.0, 1.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 7.1, 2.7 Hz), 8.32 - 8.35 (1H, m), 8.59 - 8.62 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.63 - 9.64 (1H, m), 10.91 (1H x 1/2, brs), 10.8 (1H x 1/2, brs)
ESI-MS (m/e) : 460 [M+H]

実施例 4 1

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 22 で得られた 4-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDC₁₃) δ : 2.95 (3/2H, s), 2.99 (3H, brs), 3.05 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.80 - 6.91 (3H, m), 6.89 - 6.95 (3H, s), 7.17 - 7.24 (1H, m), 7.20 (1/2H, s), 7.35 - 7.39 (2H, m), 7.35 - 7.39 (1/2H, m), 7.46 - 7.54 (1H, m), 7.66 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.4, 2.0 Hz), 9.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.65 (1/2H, brs), 10.74 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 530 [M+H]

実施例 4 2

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 18 で得られた 4-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 39 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.09 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, t d, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 3.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.81-8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 2.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 484 [M+H]

実施例43

5-(2-メトキシフェノキシ)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例17で得られた4-(2-メトキシフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例39と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 3.04 (3H, s), 3.71 (3H, d, J = 3.1 Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.00 (1/2H, s), 7.06-7.14 (3H, m), 7.34 (1/2H, s), 7.36 (1/2H, s), 7.68 (1/2H, s), 7.85 (2H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 8.56-8.59 (1H, m), 8.65 (1H, dd, J = 4.3, 2.7 Hz), 9.57-9.61 (1H, m), 10.24 (1H x 1/2, brs), 10.34 (1H x 1/2, brs)
ESI-MS (m/e) : 489 [M+H]

実施例44

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メタンスルホニルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例22で得られた4-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びチアゾール-2-カルボキサルデヒドを用いて、実施例1(工程4)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 2.94 (3/2H, s), 2.96 (3H, brs), 3.05 (3/2H, brs), 3.08 (3H, brs), 6.87-6.93 (3H, m), 7.13 (1/2H, brs), 7.16-7.23 (1H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.51 (1/2H, brs), 7.54-7.56 (1H, m), 7.62 (1/2H, s), 7.66 (1/2H, s), 7.94 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 535 [M+H]

実施例45

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリダジン-3-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例18で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン 1.5 mg のN-メチルピロリドン 0.3 ml 溶液に、ピリダジン-3-カルボン酸 3.3 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.5 mg、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 1.5 mg を順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をN-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、三トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム 5 mg を加え、反応液を140度にて一終夜攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィ

— [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.10 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.58 (1H, br s), 9.36 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 484 [M+H]

実施例4 6

5-(2-シアノフェノキシ)-2-[1,2,5]-チアジアゾール-3-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

[1,2,5]-チアジアゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例4 5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.09 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.39 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 490 [M+H]

実施例4 7

5-(2-シアノフェノキシ)-2-(2H-[1,2,3]-トリアゾール-4-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2H-[1,2,3]-トリアゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例4 5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.12 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 473 [M+H]

実施例4 8

5-(2-シアノフェノキシ)-2-フラザン-3-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

フラザン-3-カルボン酸を用いて、実施例4 5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.06 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 474 [M+H]

実施例4 9

5-(2-シアノフェノキシ)-2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例45と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.07 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.73 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 473 [M+H]

実施例50

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例5で得られた5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3.5mg の 80% 硫酸溶液を、反応液を50度にて終夜攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸] にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 1.5mg を無色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 5.59 (1H, br s), 6.80 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz), 7.01-7.48 (7H, m), 7.88 (1H, t d, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.27-8.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 8.4 Hz)

ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]

実施例51

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例7で得られた5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.4, 2.6, 1.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.38 (1H, ddd, J = 7.7, 4.4, 1.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.6, 0.7 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.39 (1H, ddd, J = 7.7, 1.1, 0.7 Hz), 8.61 (1H, ddd, J = 4.4, 1.8, 0.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]

実施例52

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例7で得られた4-(4,5-ジアミノ-2-(ピリジン-3-イルオキシ)フェノキシ)-ベンゾニトリルを用いて、実施例44、及び実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 6.01 (2H, br s), 6.82-6.86 (2H,

m) , 7. 13 (1H, d d d, J = 8. 4, 2. 9, 1. 5 Hz), 7. 18 (1H, d d, J = 8. 4, 4. 6 Hz), 7. 29 (1/2H, s), 7. 30 (1/2H, s), 7. 52-7. 54 (1H, m), 7. 92 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 61 (1/2H, s), 7. 64 (1/2H, s), 7. 70-7. 75 (2H, m), 7. 92 (1H, d, J = 2. 9 Hz), 8. 21 (1H, d, J = 2. 9 Hz), 8. 29 (1H, d d, J = 4. 6, 1. 5 Hz)
ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

実施例 5 3

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 3 0 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

を用いて、実施例 5 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 7. 86 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 13 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 39 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 45-7. 74 (4H, m), 7. 78 (2H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 91 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 99 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 8. 30 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 74 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 466 [M+H]

実施例 5 4

5-(3-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフォルオロ酢酸塩

実施例 3 1 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(3-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

を用いて、実施例 5 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 6. 78-6. 96 (1H, m), 6. 96-7. 08 (1H, m), 7. 08-7. 20 (1H, m), 7. 30-7. 70 (7H, m), 7. 88-8. 08 (2H, m), 8. 29 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 73 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 466 [M+H]

実施例 5 5

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 1 8 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

を用いて、実施例 5 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 12 (3H, s), 6. 85 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 6. 98 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 15 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 42 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 52 (1H, d d, J = 4. 3 Hz, 7. 0 Hz), 7. 64 (2H, b r s), 7. 83 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 91 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 01 (1H, d d, J = 7. 0 Hz, 7. 8 Hz), 8. 32 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 76 (1H, d, J = 4. 3 Hz)
ESI-MS (m/e) : 501 [M+H]

実施例 5 6

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 4 2 で得られた 5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 5 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.05 (3H, s), 5.80 (1H, brs), 6.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.17 (2H, q, J = 8.2 Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81-7.85 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.80 (1H, brs)

E SI-MS (m/e) : 502 [M+H]

実施例 5 7

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 3 8 で得られた 5-(4-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 5 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 6.82-6.86 (2H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.41 (1/2H, s), 7.44 (1/2H, s), 7.54-7.58 (1H, m), 7.62 (1/2H, s), 7.65 (1/2H, s), 7.71-7.75 (2H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.22-8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.44-8.67 (1H, m),

E SI-MS (m/e) : 440 [M+H]

実施例 5 8

5-(3-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの調製

実施例 6 で得られた 5-(3-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 5 0 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 7.07 (1H, ddd, J = 0.8, 3.4, 10.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.9, 3.4 Hz), 7.40 (1H, t, J = 10.3 Hz), 7.56 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.2, 10.3 Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J = 0.8, 3.8, 11.4 Hz), 8.16 (1H, dt, J = 3.0, 11.0 Hz), 8.29 (1H, dt, J = 0.4, 11.0 Hz), 8.37-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, dt, J = 0.4, 3.8 Hz)

E SI-MS (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例 5 9

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例30で得られた4-フルオロ-5-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び4-ヒドロキシ安息香酸ジメチルアミドを用いて、実施例1及び実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, br s), 3.07 (3H, br s), 5.72 (1H, br s), 6.76-6.83 (3H, m), 6.97 (1/2H, br s), 7.09 (1/2H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 7.11 (1/2H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 7.14 (1/2H, s), 7.30-7.35 (3H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.86 (1H,ddd, J=7.7, 7.7, 1.5 Hz), 8.12 (1H, dd, J=7.7, 1.8 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.61-8.62 (1H, m), 10.99 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例60

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例59で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-5-ビース-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例44及び実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.97 (3H, br s), 3.08 (3H, br s), 5.91 (1/2H, br s), 6.00 (1/2H, br s), 6.75-6.82 (3H, m), 6.93 (1/2H, br s), 7.07-7.13 (1H, m), 7.17 (1H, br s), 7.25 (1/2H, br s), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.92-7.93 (1H, m), 8.11 (1/2H, d, J=6.6 Hz), 8.13 (1/2H, d, J=6.6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 500 [M+H]

実施例61

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)-エチル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・2-トリフルオロ酢酸塩

実施例32で得られた5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ、反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.94 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.17 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 8.09 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 563 [M+H]

実施例 6 2

5-(4-カルバモイルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 20 で得られた 4-フルオロ-5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 4-ヒドロキシベンゾニトリルを用いて、実施例 1 及び実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 97 (3H, br s), 3. 08 (3H, br s), 6. 80-6. 86 (4H, m), 7. 26-7. 29 (2H, m), 7. 31 (1/2 H, s), 7. 35 (1/2 H, s), 7. 38-7. 41 (1H, m), 7. 66-7. 70 (3H, m), 7. 86-7. 91 (1H, m), 8. 40 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 65 (1H, d, J = 4. 7 Hz), 10. 89 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例 6 3

5-(4-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 10 で得られた 5-(4-メトキシカルボニル-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 3. 0 mg のメタノール 1 mL 溶液に、40% メチルアミンメタノール溶液 0. 05 mL を加え、反応液を室温にて一昼夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 1^TM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、表題化合物 2. 3 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 96 (3/2 H, s), 2. 97 (3/2 H, s), 6. 80 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 14-7. 23 (2H, m), 7. 36 (1H, br s), 7. 40 (1H, dd, J = 7. 7, 4. 7 Hz), 7. 62 (1H, br s), 7. 66 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 90 (1H, dd, J = 7. 7, 7. 7 Hz), 8. 10 (1H, br s), 8. 20 (1H, br s), 8. 37 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 8. 63 (1H, d, J = 4. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 438 [M+H]

実施例 6 4

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 15 で得られた 5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 6 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 73 (3/2 H, s), 2. 74 (3/2 H, s), 3. 03 (3H, s), 6. 74-6. 79 (1H, m), 6. 89-7. 6. 96 (2H, m), 7. 01 (1/2 H, br s), 7. 09-7. 15 (1H, m), 7. 17 (1/2 H, br s), 7. 30 (1/2 H, br s), 7. 40 (1/2 H, br s), 7. 40-7. 44 (1H, m), 7. 72 (1H, s), 7. 82 (2H, dd, J = 8. 2, 6. 7 Hz), 7. 88-7. 93 (1H, m), 8. 10-8. 15 (1H, m), 8. 41 (1H, d, J = 6. 8 Hz), 8. 66 (1H, s), 11. 09 (1/2 H, br s), 11. 12 (1/2 H, br s)
ESI-MS (m/e) : 515 [M+H]

実施例 6 5

5-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-6-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例26で得られた5-(2-エトキシカルボニルフェノキシ)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例63と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2.77 (3H, d, J = 3.5 Hz), 2.99 (3H, br s), 3.08 (3H, br s), 6.75-6.86 (3H, m), 7.00-7.14 (1H, m), 7.15-7.27 (1/2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.27-7.32 (1/2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.87-7.91 (1H, m), 8.11-8.17 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.66 (1H, s), 11.01 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例66

5-(2-メチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例1(工程2)で得られた3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-ピリジン、及び2-ヒドロキシ安息香酸エチルエステルを用いて、実施例1及び実施例63と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2.70-8.80 (3H, m), 6.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.44 (7H, m), 7.67 (1H, s), 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.18-8.26 (1H, m), 8.26-8.36 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.6 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 438 [M+H]

実施例67

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール・トリフルオロ酢酸塩

実施例18で得られた5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール30mgのジメチルホルムアミド1ml溶液に、アジ化ナトリウム30mg、及び塩化マグネシウム32mgを加え、反応液を170度にて24時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物5.7mgを黄色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3.11 (3H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.08-8.16 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.84-8.88 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 526 [M+H]

実施例68

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2-

—(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール
実施例18で得られた5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-シアノフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール25mgのエタノール2ml溶液に、50%ヒドロキシルアミン水溶液0.1mlを加え、反応液を50度にて1終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=5/1)にて精製し、表題化合物2.2mgを無色固体として得た。

¹H NMR(CDC₁₃) δ: 3.06(3H, s), 5.12(2H, s), 6.52(1H, s), 6.80(1H, d, J=7.6Hz), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, t, J=7.6Hz), 7.47(1H, dd, J=7.8Hz, 4.3Hz), 7.66(1H, d, J=7.6Hz), 7.66(1H, s), 7.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, t, J=7.8Hz), 8.55(1H, d, J=7.8Hz), 8.65(1H, d, J=4.3Hz)
ESI-MS(m/e): 516 [M+H]

実施例69

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(2-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例68で得られた5-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール8mgをN-メチルピロリジノン0.25ml溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール10mgを加え、反応液を70度にて4時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物4.9mgを無色固体として得た。

¹H NMR(CDC₁₃) δ: 3.12(3H, s), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 6.82-6.88(1H, m), 7.19(1H, t, J=7.2Hz), 7.41-7.47(2H, m), 7.82(2H, d, J=8.6Hz), 7.91-7.97(2H, m), 8.44(1H, d, J=7.8Hz), 8.69(1H, d, J=4.3Hz)
ESI-MS(m/e): 542 [M+H]

実施例70

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例68で得られた5-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール8mgのN-メチルピロリジノン0.25ml溶液に、オルトギ酸エチル0.5mlを加え、反応液を100度にて3時間攪拌した。反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製し、得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物1.0mgを黄色固体として得た。

¹H NMR(CDC₁₃) δ: 3.03(3H, s), 6.85-6.97(3H, m), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.40-7.45(3H, m), 7.68-7.74(3H, m), 7.91(1H, t, J=7.8Hz), 8.03(1H, d, J=7.8Hz), 8.42(1H, d, J=7.8Hz), 8.65-8.68(2

H, m)

E S I - M S (m/e) : 526 [M+H]

実施例 7 1

5 - (ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-(5-メチル-1,2,4)-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 5 で得られた 5 - (2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例 6 8 と同様の方法で得られた 5 - (2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 2.0 mg のピリジン 0.5 ml 溶液に、無水酢酸 0.3 ml を加え、反応液を 60 度にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (Kiesel gel 1^TM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 3.3 mg を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ: 6.80-7.00 (1H, m), 7.00-7.30 (4H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.44-7.68 (1H, m), 7.86 (1H, t d, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz)

E S I - M S (m/e) : 463 [M+H]

実施例 7 2

6 - (4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

(工程 1)

5 - (4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジンの合成

5-ブロモ-2-ニトロピリジン 5.0 g のジメチルホルムアミド 35 ml 溶液に、4-フルオロフェノール 2.89 g、及び炭酸カリウム 3.73 g を加え、反応液を 100 度にて 3 時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 98/2) にて精製し、表題化合物 2.50 g を得た。

(工程 2)

5 - (4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン 1-オキサイドの合成

5 - (4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン 3.43 g のトリフルオロ酢酸 80 ml 溶液に 30% 過酸化水素水 30 ml を加え、反応液を室温にて 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 95/5) にて精製し、表題化合物 1.43 g を得た。

(工程 3)

2-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロピリジンの合成

5 - (4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロピリジン 1-オキシド 1.43 g のオキシ塩化リン 25 ml 溶液を 120 度にて 30 分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 85/15) にて精製し、表題化合物

400mgを得た。

(工程4)

3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジンの合成

2-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-ピリジン400mgのジメチルホルムアミド15ml溶液に、3-ヒドロキシピリジン156mg、及び炭酸カリウム206mgを加え、反応液を80度にて1時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=7/3)にて精製し、表題化合物144mgを得た。

(工程5)

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンの合成

3-(4-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン144mgのメタノール3ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒150mgを加え、反応液を水素雰囲気下、1時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物75.1mgを得た。

(工程6)

5-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンの合成

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン75.1mgのトリフルオロ酢酸5ml溶液に、硝酸カリウム26.6mgを加え、反応液を室温にて1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物59.4mgを得た。

(工程7)

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-3ジアミンの合成

5-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミン59.4mgのメタノール3ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒50mgを加え、反応液を水素雰囲気下、15時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgeleTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム／メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物28.3mgを得た。

(工程8)

6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの製造

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-3ジアミン9.4mgのニトロベンゼン0.01ml溶液に、ピコリンアルデヒド0.003mlを加え、反応液を120度にて2時間攪拌した。反応液を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgeleTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム／メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物6.2mgを得た。

¹ HNMR(CDCl₃) δ: 6.85-7.05(4H, m), 7.28-7.40(2H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.72-7.90(2H, m), 8.

20-8. 65 (4 H, m)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 7 3

6-(4-フルオロフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

実施例 7 2 で得られた 5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2、3-ジアミンを用いて、実施例 4 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.00-7.09 (4 H, m), 7.33-7.42 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 7.50-7.53 (1 H, m), 7.83 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 8.44-8.60 (2 H, m)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例 7 4

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-フェネチル-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロ-4-スチリルフェニルアミンの合成
4-ブロモ-5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン 2.35 g のジメトキシエタン溶液 5 ml に、スチリルボロン酸 1.58 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2.0 mg、飽和炭酸ナトリウム水溶液 2 ml、及び水 2 ml を順次加え、反応液を 100 度にて 12 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-A S-360-C C (YMC 社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.5 mg を得た。

(工程2)

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-フェネチル-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ニトロ-4-スチリルフェニルアミン 1.5 mg の酢酸エチル 3 ml 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 5 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、2.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。粗生成物のトルエン 1 ml 溶液に、2-シアノ-ピリジン 1.0 mg、イッテルビウムトリフルオロメタンスルホネート 5 mg を順次加え、反応液を 120 度にて 11 時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgele 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 5.9 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.70-3.15 (4 H, m), 6.80-7.50 (11 H, m), 7.70-7.95 (2 H, m), 8.30-8.45 (1 H, m), 8.50-8.70 (1 H, m), 10.50-10.70 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 410 [M+H]

実施例 7 5

5-(4-メチル-ピリジン-3-スルホニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 1 3 で得られた 5-(2-メチル-ピリジン-5-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 4.2 m

gのテトラヒドロフラン1. 5m1溶液に、OXONE 92mg、及び水0. 1m1を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相：水ーアセトニトリル-0. 1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物5. 0mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 63 (3H, s), 7. 23 (1H, s), 7. 32 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 44-7. 50 (3H, m), 7. 93 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 8. 09-8. 14 (1H, m), 8. 28 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 36-8. 41 (2H, m), 8. 60, 8. 61 (tautomer, 1H, s), 8. 68 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 93, 8. 95 (tautomer, 1H, d, J = 2. 0 Hz)

ESI-MS (m/e) : 444 [M+H]

実施例76

5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-(1-オキシピリジン-2-イル)-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例55で得られた5-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(2-カルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール8. 0mgのクロロホルム2m1溶液に、メタクロロ過安息香酸15mgを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相：水ーアセトニトリル-0. 1%トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去することにより、表題化合物4. 5mgを黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 12 (3H, s), 6. 87 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 00 (2H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 18 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 43 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 69-7. 76 (2H, m), 7. 84-7. 86 (3H, m), 7. 92 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 52 (1H, d, J = 7. 0 Hz), 8. 64 (1H, d, J = 7. 8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 517 [M+H]

実施例77

4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

5-フルオロ-3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリンの合成
2-メトキシフェノール1. 64gのテトラヒドロフラン30m1溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム528mgを加え、反応液を同温度にて30分間攪拌した。続いて、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、1978年 第43巻、6号、1241頁-1243頁に記載されている方法にて合成した3, 5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン1. 91gを加え、反応液を室温にて2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=5/1~4/1) にて精製し、表題化合物3. 04gを橙色固体として得た。

(工程2)

3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリンの合成

5-フルオロ-3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロアニリン3. 03gのジメチルホルムアミド30m1溶液に、3-ヒドロキシピリジン1. 24g、及び炭酸カリウ

ム 5. 42 g を加え、反応液を 90 度にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 1 ~ 1 / 2）にて精製し、表題化合物 2. 92 g を橙色固体として得た。

（工程 3）

3 - (2-メトキシフェノキシ) - 5 - (ピリジン-3-イルオキシ) - ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3 - (2-メトキシフェノキシ) - 2 - ニトロ - 5 - (ピリジン-3-イルオキシ) - アニリン 1. 33 g のメタノール 20 ml 溶液に、20% 水酸化パラジウム-炭素触媒 1 g を加え、反応液を水素雰囲気下、4 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 2 ~ 酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 808 mg を淡橙色油状物質として得た。

（工程 4）

4 - (2-メトキシフェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル - 6 - (ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

3 - (2-メトキシフェノキシ) - 5 - (ピリジン-3-イルオキシ) - ベンゼン-1, 2-ジアミン 59 mg のニトロベンゼン 0. 5 ml 溶液に、ピリジン-2-カルボキサルデヒド 0. 026 ml を 120 度にて加え、反応液を同温度にて 1 時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル ~ クロロホルム / メタノール = 20 / 1）にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kiesel gelTM 60 F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム / メタノール = 20 / 1）にて精製し、表題化合物 32 mg を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3. 79 and 3. 83 (total 3H, each s), 6. 20 - 7. 40 (9H, m), 7. 80 - 7. 88 (1H, m), 8. 24 - 8. 65 (4H, m), 10. 68 - 10. 94 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 411 [M+H]

実施例 78

4 - (4-フルオロフェノキシ) - 2 - ピラジン-2-イル - 6 - (ピリジン-3-イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノール、及び 3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 77 と同様の方法で合成した 3 - (4-フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン-3-イルオキシ) - ベンゼン-1, 2-ジアミン 46. 7 mg のピリジン 2 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 18. 6 mg 及び 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 57. 5 mg を加え、反応液を終夜攪拌した後、ピリジンを減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、アミド体の混合物 64. 5 mg を黄色油状物質として得た。

得られたアミド体の混合物をトルエン 3 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 28 mg を加え、反応液を 120 度にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kiesel gelTM 60 F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム / メタノール = 20 / 1）にて精製し、表題化合物 55. 7 mg を黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 6. 35 and 6. 53 (total 1H, each d, J = 2. 0 Hz), 6. 77 - 7. 31 (7H, m), 8. 32 - 8. 40 (2H, m), 8. 54 and 8. 56 (total 1H, each d, J = 1. 8 Hz), 8. 61 and 8. 64 (total 1H, each d, J = 2. 6 Hz), 9. 59 and 9. 69 (total 1H, each d, J = 1. 5 Hz)

) , 10.60 (1H, b r s)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 79

6-(4-メトキシフェノキシ)-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール及び4-メトキシフェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.73 and 3.74 (total 3H, each s), 3.81 (3H, s), 6.31-7.39 (9H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.30 and 8.41 (total 1H, each d, J = 7.8 Hz), 8.59 and 8.73 (total 1H, each d, J = 4.5 Hz)

ESI-MS (m/e) : 430 [M+H]

実施例 80

6-(4-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール

ピリジン-2-チオール、及び4-メトキシフェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.80 and 3.81 (total 3H, each s), 6.86-7.50 (10H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 8.32-8.62 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 427 [M+H]

実施例 81

6-(3-メトキシフェノキシ)-4-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例77(工程2)で得られた3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン、及び3-メトキシフェノールを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.75 (3H, s), 3.79 and 3.84 (total 3H, each s), 6.24-7.23 (10H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.79-7.89 (1H, m), 8.37 and 8.53 (total 1H, each d, J = 7.5 Hz), 8.56-8.65 (1H, m), 10.53-10.83 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 440 [M+H]

実施例 82

4-(2-メトキシフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-チアゾール-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例77(工程3)で得られた3-(2-メトキシフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び2-チアゾールカルボキサアルデヒドを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3.78 and 3.82 (total 3H, each s), 6.20 and 6.44 (total 1H, each s), 6.68

— 7. 28 (7 H, m), 7. 43—7. 53 (1 H, m), 7. 88—7. 98 (1 H, m), 8. 29—8. 41 (2 H, m), 10. 90—11. 10 (1 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 417 [M+H]

実施例 8 3

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 6. 18—6. 78 (2 H, m), 6. 98—7. 42 (8 H, m), 7. 72—7. 90 (1 H, m), 8. 22—8. 66 (3 H, m), 11. 3 (1 H, b r s)

ESI-MS (m/e) : 399 [M+H]

実施例 8 4

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 6. 39 (1 H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 84 (1 H, d, J = 2. 1 Hz) 7. 17—7. 25 (4 H, m), 7. 39 (1 H, dd, J = 8. 4, 4. 7 Hz)、7. 45 (1 H, ddd, J = 8. 4, 2. 8, 1. 5 Hz)、7. 50 (1 H, dd, J = 7. 7, 4. 9 Hz)、7. 96 (1 H, ddd, J = 7. 7, 7. 7, 1. 8 Hz)、8. 22 (1 H, d, J = 7. 7 Hz)、8. 33 (1 H, dd, J = 4. 7, 1. 5 Hz)、8. 38 (1 H, d, J = 2. 8 Hz)、8. 69 (1 H, ddd, J = 4. 9, 1. 8, 1. 1 Hz)

ESI-MS (m/e) : 399 [M+H]

実施例 8 5

4-(3-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-フルオロフェノールを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 6. 47—6. 98 (5 H, m), 7. 19—7. 39 (4 H, m), 7. 78—7. 89 (1 H, m), 8. 29—8. 48 (3 H, m), 8. 58 (1 H, s)

ESI-MS (m/e) : 399 [M+H]

実施例 8 6

2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 7. 07 (1 H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 30 (1 H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 54 (1 H, ddd, J = 7. 6 Hz, 4. 8 Hz, 1. 2 Hz), 7. 85—7. 95 (2 H, m), 7. 98 (1 H, t d, J = 7. 6 Hz, 2. 0 Hz), 8. 10—8. 40 (2 H, m), 8. 22 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 48—8. 60 (2 H, m), 8. 66 (1 H, d, J = 2 Hz), 8. 70—8. 82 (2 H, m)

ESI-MS (m/e) : 382 [M+H]

実施例 8 7

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-イソプロポキシー-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-フルオロフェノール、及び2-プロパノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 33 (6 H, d, J = 6. 4 Hz), 4. 10 - 4. 60 (1 H, m), 6. 10 - 6. 44 (1 H, m), 6. 44 - 6. 80 (1 H, m), 6. 80 - 7. 90 (6 H, m), 8. 22 - 8. 64 (2 H, m), 10. 4 (1 H, br s)

ESI-MS (m/e) : 364 [M+H]

実施例 8 8

4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び2-ヒドロキシピリジンを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6. 60 - 7. 40 (3 H, m), 6. 92 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 6. 99 (1 H, dd, J = 6. 4 Hz, 5. 2 Hz), 7. 15 (1 H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 46 (1 H, dd, J = 8. 0 Hz, 2. 4 Hz), 7. 58 - 7. 70 (2 H, m), 7. 70 - 7. 90 (1 H, m), 8. 18 (1 H, dd, J = 4. 8 Hz, 1. 2 Hz), 8. 38 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 60 (1 H, d, J = 4. 0 Hz), 10. 40 - 11. 00 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例 8 9

4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノールを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6. 55 (1/2 H, s), 6. 69 (1/2 H, s), 6. 70 - 7. 55 (8 H, m), 7. 58 - 7. 72 (1 H, m), 7. 76 - 7. 80 (1 H, m), 8. 26 - 8. 48 (3 H, m), 8. 55 - 8. 64 (1 H, m), 10. 8 - 11. 4 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例 9 0

4-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・二トリフルオロ酢酸塩

2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステルを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 70 (3 H, s), 6. 38 (1 H, s), 7. 14 (1 H, s), 7. 34 (1 H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 39 (1 H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 50 - 7. 75 (3 H, m), 7. 75 - 7. 88 (1 H, m), 7. 99 (1 H, dd, J = 7. 6 Hz, 1. 2 Hz), 8. 07 (1 H, t, J = 7. 6 Hz), 8. 27 - 8. 58 (3 H, m), 8. 72 - 8. 88 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 439 [M+H]

実施例 9 1

4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシアセトフェノンを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 68 (3H, s), 6. 58 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 19 (1H, dd, J = 1. 2, 8. 2 Hz), 7. 31 (1H, dd, J = 1. 2, 7. 5 Hz), 7. 35 (1H, dd, J = 1. 0, 7. 5 Hz), 7. 53 - 7. 62 (2H, m), 7. 69 (1H, dd, J = 4. 7, 7. 8 Hz), 7. 76 - 7. 82 (1H, m), 7. 87 (1H, dd, J = 1. 0, 8. 2 Hz), 8. 10 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 8. 50 - 8. 52 (1H, m), 8. 54 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 62 (1H, d, J = 7. 0 Hz), 8. 74 (1H, d, J = 4. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 423 [M+H]

実施例92

2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

テトラヒドロピラン-4-オールを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 80 - 2. 20 (4H, m), 3. 57 - 3. 63 (2H, m), 4. 00 - 4. 10 (2H, m), 4. 58 - 5. 02 (1H, m), 6. 54 and 6. 56 (total 1H, each d, J = 2. 0 Hz), 6. 72 and 7. 06 (total 1H, each d, J = 2. 0 Hz), 7. 22 - 7. 41 (3H, m), 7. 81 - 7. 90 (1H, m), 8. 32 - 8. 48 (3H, m), 8. 58 - 8. 67 (1H, m), 10. 58 and 10. 65 (total 1H, each brs)

ESI-MS (m/e) : 389 [M+H]

実施例93

4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 62 (3H, s), 6. 02 - 7. 40 (8H, m), 7. 84 (1H, t, J = 7. 2 Hz), 8. 33 (1H, d, J = 4. 4 Hz), 8. 33 - 8. 50 (2H, m), 8. 52 - 8. 70 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例94

6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 03 and 3. 09 (total 6H, each s), 3. 60 and 3. 64 (total 3H, each s), 6. 08 - 6. 15 (1H, m), 6. 42 and 6. 64 (total 1H, each s), 6. 82 - 7. 41 (8H, m), 7. 80 - 7. 88 (1H, m), 8. 36

and 8.45 (total 1H, each d, J=8.2Hz), 8.59 and 8.64 (total 1H, each d, J=4.5Hz)
ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例95

4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
2-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシピリジン、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.02 and 3.09 (total 6H, each s), 6.36 and 6.48 (total 1H, each s), 6.84-7.67 (9H, m), 7.83 and 7.88 (total 1H, each t, J=7.8Hz), 7.99 and 8.00 (total 1H, each d, J=5.0Hz), 8.40 and 8.42 (total 1H, each d, J=8.4Hz), 8.61 and 8.64 (total 1H, each d, J=4.3Hz)

ESI-MS (m/e) : 518 [M+H]

実施例96

6-(4-メトキシフェニルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び4-メトキシベンゼンチオールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=1.2Hz), 6.92 (2H, d, J=9.2Hz), 7.23 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=9.2Hz), 7.54 (1H, dd, J=5.2Hz, 8.0Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.86 (1H, t, J=7.6Hz), 8.32 (1H, d, J=7.6Hz), 8.47-8.52 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=4.8Hz)

ESI-MS (m/e) : 427 [M+H]

実施例97

6-(4-メトキシベンジルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び(4-メトキシフェニル)-メタンチオールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.53 (4H, m), 7.83 (1H, td, J=1.6Hz, 7.6Hz), 8.35 (1H, d, J=7.6Hz), 8.44-8.48 (2H, m), 8.57 (1H, d, J=4.0Hz)

ESI-MS (m/e) : 441 [M+H]

実施例98

6-(2-メチル-ピリジン-5-イルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシピリジン、及び6-メチルピリジン-3-チオールを順次用いて、実施例

77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2. 52 (3H, s), 6. 66-6. 80 (1H, br s), 7. 05 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 20-7. 28 (3H, m), 7. 32 (1H, m), 7. 49 (1H, dd, J=2. 0 Hz, 8. 0 Hz), 7. 81 (1H, t, J=7. 6 Hz), 8. 32-8. 40 (3H, m), 8. 44 (1H, d, J=2. 0 Hz), 8. 52 (1H, d, J=4. 8 Hz), 11. 70-12. 0 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例99

4-(2-シアノフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 05 (3H, s), 3. 18 (3H, s), 6. 62 (1H, s), 6. 92-7. 08 (3H, m), 7. 00 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 36-7. 50 (4H, m), 7. 40 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 63 (1H, d, J=6. 3 Hz), 7. 89 (1H, t, J=7. 8 Hz), 8. 44 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 61 (1H, d, J=3. 9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 476 [M+H]

実施例100

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 02 (3H, s), 3. 10 (3H, s), 6. 39 (1H, s), 6. 92-7. 00 (3H, m), 6. 96 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 10-7. 24 (4H, m), 7. 36-7. 42 (3H, m), 7. 39 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 88 (1H, d, J=7. 7 Hz), 8. 51 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 63 (1H, d, J=7. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 469 [M+H]

実施例101

4-(2-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び4-(メチルスルホニル)フェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3. 08 (3H, s), 6. 44 (1H, s), 7. 08 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 18-7. 57 (5H, m), 7. 59 (1H, d, J=3. 1, 8. 2 Hz), 7. 90 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 06 (1H, t, J=7. 6 Hz), 8. 64 (1H, d, J=8. 2 Hz), 8. 71 (1H, d, J=7. 6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 476 [M+H]

実施例102

4-(2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(1-ヒドロキシエチル)フェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDC13) δ : 1.48 (3H, d, J=6.4Hz), 3.05 (3H, s), 3.10 (3H, s), 5.26 (1H, q, J=6.4Hz), 6.34 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=9.0Hz), 7.57 (1H, dd, J=4.7, 7.6Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.0, 7.4Hz), 8.04 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8Hz), 8.80 (1H, d, J=4.7Hz)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例103

4-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-(メチルスルホニル)フェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDC13) δ : 3.06 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=2.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22 (1H, d, J=8.0Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (2H, d, J=9.0Hz), 7.57 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz), 8.00 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.52 (1H, d, J=8.0Hz), 8.75 (1H, d, J=4.9Hz)
ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例104

4-(2-アセチルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシアセトフェノン、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDC13) δ : 2.68 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, t, J=7.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2Hz), 7.55 (1H, t, J=7.0Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.4Hz), 8.08-8.14 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=7.4Hz), 8.75-8.77 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例105

4-(2-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと

常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 2. 99 (3H, s), 3. 06 (6H, s), 3. 17 (3H, s), 6. 91 - 6. 94 (1H, m), 7. 04 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 06 - 7. 10 (1H, m), 7. 17 (1H, t, J = 7. 4 Hz), 7. 28 - 7. 39 (4H, m), 7. 42 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 84 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 8. 41 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 68 (1H, d, J = 3. 9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

実施例 106

4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 5-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 02 (3H, s), 3. 14 (3H, s), 6. 52 - 6. 55 (1H, m), 6. 90 - 6. 99 (2H, m), 7. 02 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 10 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 16 - 7. 24 (1H, m), 7. 42 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 54 - 7. 60 (1H, m), 8. 06 (1H, d t, J = 1. 6, 7. 8 Hz), 8. 61 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 72 (1H, d, J = 4. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例 107

4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 4-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 00 (3H, s), 3. 09 (3H, s), 6. 31 (1H, s), 6. 99 (1H, s), 7. 02 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 10 - 7. 25 (2H, m), 7. 28 - 7. 40 (1H, m), 7. 43 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 49 - 7. 52 (1H, m), 7. 98 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 34 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 8. 74 (1H, d, J = 3. 9 Hz)

ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例 108

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 02 (3H, s), 3. 14 (3H, s), 6. 39 (1H, s), 7. 00 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 06 - 7. 18 (3H, m), 7. 20 - 7. 25 (1H, m), 7. 41 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 48 - 7. 51 (1H, m), 7. 99 (1H, d t, J = 1. 6, 7. 8 Hz), 8. 59 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 70 (1H, d, J = 4. 3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例 109

4-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

4-(メチルスルホニル)フェノールを用いて、実施例81と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.03 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.32 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.22 (3H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.64 (1H, d, J=4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 488 [M+H]

実施例110

4-ベンゼンスルホニルアミノ-2-ピリジン-2-イル-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ベンゼンスルホニアミド、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.04 (3H, s), 3.09 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.91-9.92 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.39-7.49 (4H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.76 (2H, d, J=5.5 Hz), 8.05 (1H, t d, J=7.9 Hz, 1.7 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.78 (1H, d, J=4.4 Hz)
ESI-MS (m/e) : 514 [M+H]

実施例111

6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

1-エチル-3-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン、及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J=6.8 Hz), 3.02 a n d 3.09 (total 6H, each s), 4.06 (2H, q, J=6.8 Hz), 6.15 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.40-7.42 (9H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.32-8.42 (1H, m), 8.57-8.66 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

実施例112

6-(6-メチル-2-ピリジン-3-イルファニル)-4-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール

4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-チオール、及び6-メチル-2-ピリジン-3-チオールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (3H, s), 3.71 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20-7.24 (1H, b r s), 7.42-7.46 (1H, m), 7.59 (1H, d d, J=2.4 Hz, 8.0 Hz), 7.66-7.68 (1H, b r s), 7.91 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.32-8.3

8 (3 H, m), 8.70 (1 H, d, J = 4.8 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 432 [M+H]

実施例 113

6 - (4 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

3 - ヒドロキシピリジン、及び 4 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - チオールを順次用いて、実施例 77 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.60 (3 H, s), 6.75 and 6.94 (total 1 H, each s), 7.31 - 7.40 (2 H, m), 7.46 - 7.58 (2 H, m), 7.67 - 7.76 (1 H, m), 7.83 and 7.89 (total 1 H, each t, J = 7.6 Hz), 8.21 - 8.25 (1 H, m), 8.37 - 8.56 (2 H, m), 8.63 (1 H, d, J = 4.8 Hz)

ESI-MS (m/e) : 402 [M+H]

実施例 114

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

5 - メチルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.50 (3 H, s), 6.40 (1 H, s), 6.80 (1 H, s), 6.82 (1 H, br s), 7.14 - 7.24 (4 H, m), 7.38 (1 H, dd, J = 8.2, 4.7 Hz), 7.44 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 8.32 (1 H, d, J = 4.7 Hz), 8.36 (1 H, d, J = 2.5 Hz)

ESI-MS (m/e) : 403 [M+H]

実施例 115

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.72 (3 H, s), 6.38 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.05 - 7.13 (2 H, m), 7.17 (2 H, t, J = 8.8 Hz), 7.36 - 7.43 (2 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J = 1.1 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, J = 2.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 402 [M+H]

実施例 116

4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - (3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1 H - ベンズイミダゾール・一トリフォルオロ酢酸塩

特許 EP 0726260 に準じた方法及びこれらと常法とを組み合わせて合成した 3 - メチル [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - カルボン酸を用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 70 (3H, s), 6. 44 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 6. 87 (1H, s), 7. 15 - 7. 27 (4H, m), 8. 39 (1H, dd, J = 4. 5, 1. 5 Hz), 8. 44 (1H, d, J = 2. 5 Hz)
ESI-MS (m/e) : 420 [M+H]

実施例 117

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-イソオキサゾール-3-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

イソオキサゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 6. 41 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 01 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 02 - 7. 20 (5H, m), 7. 51 (1H, dd, J = 4. 4 Hz, 8. 4 Hz), 7. 59 (1H, dd, J = 2. 4 Hz, 8. 4 Hz), 8. 32 (1H, d, J = 4. 4 Hz), 8. 35 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 84 (1H, d, J = 2. 4 Hz)
ESI-MS (m/e) : 389 [M+H]

実施例 118

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリミジン-4-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ピリミジン-4-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDC1₃) δ : 2. 60 (3H, s), 6. 98 - 7. 40 (8H, m), 8. 30 - 8. 50 (2H, m), 8. 63 (1H, s), 10. 40 - 11. 00 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 480 [M+H]

実施例 119

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリミジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ピリミジン-2-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 6. 42 (1H, s), 6. 98 (1H, s), 7. 10 - 7. 30 (5H, m), 7. 36 - 7. 60 (2H, m), 8. 22 - 8. 42 (2H, m), 8. 90 - 9. 10 (1H, m), 9. 20 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 120

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 6. 44 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 00 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 05 - 7. 18 (4H, m), 7. 25 (2H, s), 7. 39 (1H, dd, J = 3. 2 Hz, 8. 4 Hz), 7. 42 - 7. 50 (1H, m), 8. 26 (1H, dd, J = 1. 6 Hz, 4. 4 Hz), 8. 29 (1H, d, J = 3. 2 Hz)
ESI-MS (m/e) : 388 [M+H]

実施例 121

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.98-4.38 (3H, m), 6.38-6.60 (1H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 6.80-7.40 (8H, m), 8.20-8.44 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 402 [M+H]

実施例122

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-1H-ベンズイミダゾール

参考例1の方法で合成した[1,2,4]チアジアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 6.42 (1H, s), 6.90-7.23 (5H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 8.25-8.32 (2H, m), 8.86 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]

実施例123

4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-2-(ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2,6-ジフルオロフェノール、及び4-(メチルスルホニル)フェノールを順次用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.03 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=9.4Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.93 (2H, d, J=9.4Hz), 8.70-8.75 (1H, m), 8.77-8.82 (1H, m), 9.55-9.60 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例124

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール、及び4-(2-メトキシピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン、及びピコリン酸を順次用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.10-7.35 (8H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.30-8.41 (3H, m), 8.53 (1H, d, J=4.4Hz)

ESI-MS (m/e) : 398 [M+H]

4-(2-メトキシピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.95 and 3.99 (total 3H, each)

h s), 6.25 and 6.45 (total 1H, each s), 6.80
 -7.45 (6H, m), 7.79-7.90 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.30-8.63 (4H, m)
 ESI-MS (m/e) : 412 [M+H]

実施例125

6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(2-メトキシピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、及び6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
 3-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン、4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド、及びピコリン酸を順次用いて、実施例124と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。
6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(2-メトキシピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 3.03 and 3.08 (total 6H, each s), 3.95 and 4.00 (total 3H, each s), 6.27 and 6.47 (total 1H, each d, J=1.8 Hz), 6.80-7.45 (8H, m), 7.80-7.91 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.38 and 8.48 (total 1H, each d, J=7.8 Hz), 8.61 and 8.64 (total 1H, each d, J=4.8 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

¹ HNMR (CDCl₃) δ: 3.03 and 3.08 (total 6H, each s), 6.18 and 6.23 (total 1H, each t, J=7.0 Hz), 6.52 and 6.73 (total 1H, each d, J=1.8 Hz), 6.80-7.42 (8H, m), 7.79 and 7.84 (total 1H, each t, J=7.8 Hz), 8.37 and 8.40 (total 1H, each d, J=7.8 Hz), 8.56 and 8.57 (total 1H, each d, J=5.0 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]

実施例126

4-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール・ニトリフルオロ酢酸塩

実施例89で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ: 6.61 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, t d, J=7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.48-7.60 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.87-7.95 (1H, m), 8.03 (1H, t d, J=8.0 Hz, 1.2 Hz), 8.01 (1H, dd, J=7.6 Hz, 1.2 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.48-8.54 (1H, m), 8.76-8.84 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]

実施例127

4-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例99で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例126と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, s), 3.08 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 6.95 (2H, J=8.9Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.36 (2H, d, J=8.9Hz), 7.52 (1H, d, J=7.6Hz), 7.80 (1H, t, J=7.9Hz), 8.36 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (1H, d, J=3.7Hz)

ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例128

4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例99で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例68と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.02 (3H, s), 3.16 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=2.0Hz), 6.95 (1H, d, J=2.0Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=8.6Hz), 7.52 (1H, dd, J=4.9, 7.6Hz), 7.56-7.62 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m) 7.97 (1H, dt, J=1.6, 7.8Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.68 (1H, d, J=4.9Hz)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例129

4-(2-(5-メチル-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例128で得られた4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例71と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.8Hz), 8.02 (1H, t, J=7.8Hz), 8.63 (1H, d, J=8.6Hz), 8.71 (1H, d, J=4.7Hz)

ESI-MS (m/e) : 533 [M+H]

実施例130

4-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイル-

フェノキシ) - 1 H-ベンズイミダゾール

実施例128で得られた4-(2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-1フェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例70と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (1H, s), 7.28-7.36 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=7.8Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.56-8.64 (2H, m)
ESI-MS (m/e) : 535 [M+H]

実施例131

4-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

2-ベンジルオキシ-4-フルオロニトロベンゼンの合成

5-フルオロ-2-ニトロフェノール1.57gのアセトニトリル15mL溶液に、炭酸カリウム2.76g、及び臭化ベンジル1.25mLを加え、反応液を終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物2.37gを黄色固体として得た。

(工程2)

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼンの合成

2-ベンジルオキシ-4-フルオロニトロベンゼン2.37gのジメチルホルムアミド10mL溶液に、3-ヒドロキスピリジン998mg及び炭酸カリウム3.98gを加え、反応液を90度で3時間攪拌した後、水を加えた。生成した沈殿物を濾取することにより、表題化合物2.88gを褐色固体として得た。

(工程3)

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリンの合成

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼン3.38gのメタノール30mLと水15mL懸濁液に、塩化アンモニウム3.36g、及び鉄粉1.75gを加え、反応液を4時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/2)にて精製し、表題化合物2.50gを淡褐色固体として得た。

(工程4)

2-ベンジルオキシ-6-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリンの合成

2-ベンジルオキシ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン2.5gのクロロホルム10mL溶液に、冰冷下、トリフルオロ酢酸30mL及び硝酸カリウム1gを加え、反応液を室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)にて精製し、表題化合物1.14gを橙色固体として得た。

(工程5)

3-ベンジルオキシ-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

2-ベンジルオキシ-6-ニトロ-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン1.13gのメタノール10mLと水5mL懸濁液に、塩化アンモニウム1.08g、及び鉄粉561mgを加え、反応液を3時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した

。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物891mgを淡褐色固体として得た。

（工程6）

4-ベンジルオキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾールの製造

3-ベンジルオキシー-5-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンゼン-1,2-ジアミン、及びピコリン酸を順次用い、実施例78と同様にして合成し、表題化合物1.0gを淡褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.15 and 5.39 (total 2H, each s), 6.45 and 6.61 (total 1H, each s), 6.68 and 7.07 (total 1H, each s), 7.15-7.50 (8H, m), 7.81 (1H, t, J=7.5Hz), 8.29-8.50 (3H, m), 8.58 (1H, brs).

ESI-MS (m/e) : 395 [M+H]

実施例132

4-シクロヘキシルオキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール

（工程1）

4-ベンジルオキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール、及び7-ベンジルオキシー-2-ピリジン-2-イル-5-（ピリジン-3-イルオキシ）-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾールの合成

実施例131で得られた4-ベンジルオキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾール1.0gのテトラヒドロフラン12ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム122mgを加え、反応液を同温度で30分間攪拌した。反応液に、氷冷下、塩化2-（トリメチルシリル）エトキシメタン0.67mlを加え、反応液を同温度で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9/1～1/1～1/4）にて精製し、表題化合物をそれぞれ310mg（淡黄色固体）、及び799mg（淡褐色油状物質）得た。

（工程2）

4-ヒドロキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾールの合成

4-ベンジルオキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール300mgのエタノール8ml溶液に、ギ酸アンモニウム180mg、及び20%水酸化パラジウム-炭素触媒50mgを加え、反応液を2時間加熱還流した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物230mgを淡褐色固体として得た。

（工程3）

4-シクロヘキシルオキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-ヒドロキシー-2-ピリジン-2-イル-6-（ピリジン-3-イルオキシ）-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-ベンズイミダゾール48mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、シクロヘキサノール0.023ml、氷冷下、トリフェニ

ルホスフイン 5.8 mg 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.061 ml を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T^M 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル = 2/3) にて精製し、エーテル体 1.8.8 mg を淡黄色油状物質として得た。

得られたエーテル体 1.8.8 mg にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル - 0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 4.7 mg を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.22-2.23 (10H, m), 4.30-4.64 (1H, m), 6.52-7.40 (5H, m), 7.83 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.30-8.68 (4H, m)

ESI-MS (m/e) : 387 [M+H]

実施例 133

4-シクロペンチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 132 で得られた 4-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール、及びシクロペンタノールを用いて、実施例 132 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.15 (8H, m), 4.82-5.05 (1H, m), 6.45 and 6.50 (total 1H, each s), 6.66 and 7.02 (total 1H, each s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.30-8.47 (3H, m), 8.56 and 8.63 (total 1H, each d, J = 4.0 Hz)

ESI-MS (m/e) : 373 [M+H]

実施例 134

4-(2-オキソ-シクロペンチルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 132 で得られた 4-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール 3.0 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に、炭酸カリウム 43.5 mg、及び 2-クロロシクロペンタノン 0.011 ml を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、及び食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T^M 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、エーテル体 1.7.9 mg を無色油状物質として得た。

得られたエーテル体 1.7.9 mg にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T^M 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 1.3.8 mg を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.82-2.50 (6H, m), 5.37 (1H,

t, J = 8. 4 Hz), 6. 66 (1H, s), 6. 68 (1H, s), 7. 37-7. 43 (2H, m), 7. 48 (1H, dd, J = 7. 6, 4. 8 Hz), 7. 95 (1H, dt, J = 8. 0, 1. 2 Hz), 8. 25-8. 40 (3H, m), 8. 67 (1H, d, J = 4. 8 Hz)
ESI-MS (m/e) : 387 [M+H]

実施例 135

4-(2-オキソーシクロヘキシルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

2-クロロシクロヘキサンを用いて、実施例 134 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d6) δ : 1. 57-2. 80 (8H, m), 5. 67 (1H, dd, J = 11. 2, 6. 4 Hz), 6. 46 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 6. 63 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 7. 41 (2H, t, J = 2. 4 Hz), 7. 47-7. 52 (1H, m), 7. 98 (1H, dt, J = 8. 0, 1. 6 Hz), 8. 27 (1H, dt, J = 8. 0, 1. 0 Hz), 8. 34 (1H, t, J = 2. 8 Hz), 8. 38 (1H, t, J = 1. 8 Hz), 8. 69 (1H, d, J = 4. 0 Hz)
ESI-MS (m/e) : 401 [M+H]

実施例 136

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(ピラゾール-1-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオールの合成

実施例 78 で得られた 3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン 2.73 mg のエタノール 2.0 ml 溶液に、二硫化炭素 0.06 ml、および水酸化カリウム 5.4 mg を加え、反応液を 80 °C にて 1 終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗表題化合物を 1.30 mg 得た。

(工程 2)

(4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ヒドラジンの合成

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール 1.30 mg に、ヒドラジン-1-水和物 1.0 ml を加え、反応液を 130 度にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T_M 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、表題化合物 0.3 mg を得た。

(工程 3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(ピラゾール-1-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

(4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ヒドラジン 0.3 mg のエタノール 0.3 ml 溶液に、テトラメトキシプロパン 0.012 ml を加え、反応液を 80 度にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T_M 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、表題化合物 0.1 mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6. 36 (1H, d, J = 2. 6 Hz), 6. 48-6.

5.1 (2 H, m), 6.77 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 7.05 (2 H, d, J = 6.9 Hz), 7.11-7.18 (1 H, m), 7.22-7.28 (2 H, m), 7.72-7.75 (1 H, m), 8.30-8.38 (2 H, m), 8.48 (1 H, d, J = 3.8 Hz)

E S I - M S (m/e) : 388 [M+H]⁺

実施例 137

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-1H-ベンズイミダゾール
(工程 1)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

実施例 136により合成した4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-チオール78mgのジメチルホルムアミド1.0ml溶液に、炭酸カリウム30mgおよびヨウ化メチル0.014mlを加え、反応液を0℃にて30分間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗表題化合物80mgを得た。

(工程 2)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの合成

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール80mgのクロロホルム1.0ml溶液に、メタクロロ過安息香酸84mgを加え、反応液を0℃にて30分間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T^M 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物20mgを得た。

(工程 3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール16mgのジメチルホルムアミド0.5ml溶液に、水素化ナトリウム5.0mgを加えた後、1,2,4-トリアゾール10.4mgを加え、反応液を160℃にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel T^M 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、酢酸エチル) にて精製し、表題化合物1.2mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.42 (1 H, s), 7.03-7.15 (3 H, m), 7.19 (1 H, s), 7.27-7.32 (3 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.32-8.38 (2 H, m), 9.15 (1 H, s)

E S I - M S (m/e) : 389 [M+H]⁺

実施例 138

5-クロロ-2-ピリジン-2-イル-4,6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

3-クロロ-2,4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ニトロベンゼンの合成

1,2,3-トリクロロ-4-ニトロベンゼン679mgのジメチルホルムアミド8ml溶液に、3-ヒドロキシピリジン628mg、及び炭酸カリウム1.82gを加え、反応

液を100度にて2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物1.21gを淡黄色油状物質として得た。

(工程2)

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)アニリンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン1.2gのメタノール15mlと水7.5ml懸濁液に、塩化アンモニウム963mg、及び鉄粉503mgを加え、反応液を3時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物897mgを淡黄色油状物質として得た。

(工程3)

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-6-ニトロアニリンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-アニリン891mgのトリフルオロ酢酸20ml溶液に、硝酸カリウム315mgを加え、反応液を室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1～酢酸エチル）にて精製し、表題化合物615mgを橙色固体として得た。

(工程4)

4-クロロ-3, 5-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-クロロ-2, 4-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-6-ニトロアニリン143mgのメタノール8mlと水4ml懸濁液に、塩化アンモニウム128mg、及び鉄粉67mgを加え、反応液を2時間加熱還流した。反応液を濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物137mgを淡褐色固体として得た。

(工程5)

5-クロロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-クロロ-3, 5-ビス(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピコリン酸を用い、実施例78と同様にして合成し、表題化合物46.3mgを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.18-7.62 (6H, m), 7.92 and 7.99 (total 1H, each dt, J=8.0, 1.8Hz), 8.10-8.44 (5H, m), 8.66-8.72 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 416, 418 [M+H]

実施例139

5-メチル-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

ケミカル アンド ファーマスティカル ブルティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1982年 第30巻、10号、3530頁-3543頁に記載されている方法にて合成した2, 4-ジフルオロ-3-メチルニトロベンゼンを用いて、実施例138と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.03 and 2.10 (total 3H, each s), 7.01-7.50 (6H, m), 7.88 and 7.87 (tot

a 1 1 H, each dt, J = 7. 7, 1. 6 Hz), 8. 06 - 8. 41 (5 H, m), 8. 63 - 8. 70 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 396 [M+H]

実施例 140

5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-4, 6-ビス-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

1, 2, 3-トリフルオロ-4-ニトロベンゼンを用いて、実施例 138 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d6) δ : 7. 21 - 7. 63 (6 H, m), 7. 90 - 8. 01 (1 H, m), 8. 12 - 8. 39 (3 H, m), 8. 43 - 8. 50 (2 H, m), 8. 63 - 8. 73 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 141

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4, 5c]ピリジン

(工程 1)

6-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミンの合成

4-フルオロフェノール 5.6 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液に、0 度にて 60% 水素化ナトリウム 2.0 mg を加え、反応液を 5 分間攪拌した。続いて Journal of heterocyclic chemistry, 1965 年 第 2 卷、196 頁に記載されている方法にて合成した 2, 6-ジクロロ-4-ニトロアミノピリジン 1.00 mg を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物 1.20 mg を得た。

(工程 2)

6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミンの合成

6-クロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミン 2.5 mg の N-メチルピロリドン 3 mL 溶液に、3-ヒドロキシピリジン 2.1 mg、炭酸カリウム 3.0 mg を順次加え、反応液を 7.5 度にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、表題化合物 1.5 mg を得た。

(工程 3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4, 5c]ピリジンの製造

6-(ピリジン-3-イルオキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロピリジン-4-イルアミンを用いて、実施例 77 (工程 3) 及び (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6. 88 (1 H, s), 7. 00 (2 H, t, J = 8. 4 Hz), 7. 06 - 7. 18 (2 H, m), 7. 32 (1 H, dd, J = 4. 8 Hz, 8. 4 Hz), 7. 44 - 7. 55 (2 H, m), 7. 97 (1 H, t, J = 7. 2 Hz), 8. 20 - 8. 29 (2 H, m), 7. 36 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 72 (1 H, s)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 142

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5b]ピリジン

(工程 1)

6-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミンの合成

4-フルオロフェノール 194 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、水素化ナトリウム 70 mg を加えた後、ルクュ デ ト ラ ヴ オ シ ミ ク デ ペ イ バ (R e c u e i l d e s T r a v a u x C h i m i q u e s d e s P a y s - B a s) 、 1972 年 第 91 卷、 650 頁に記載の方法にて合成した 4,6-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン 300 mg を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗表題化合物を 430 mg 得た。

(工程 2)

4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンの合成

6-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン 430 mg のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、 3-ヒドロキシピリジン 165 mg 、及び炭酸カリウム 597 mg を加え、反応液を 80 度にて 3 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 50 mg を得た。

(工程 3)

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-イミダゾ[4,5b]ピリジンの製造

4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 77 (工程 3) 及び (工程 4) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 3.7, 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 5.8, 8.6 Hz), 7.68 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.93 - 7.98 (1H, m), 8.19 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.71 - 8.76 (2H, m)
ESI-MS (m/e) : 400 [M+H]

実施例 143

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルフォニル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程 1)

5-(4-カルボキシフェニルスルファニル)-3-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

実施例 89 で得られた 3-(2-シアノフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン 47 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に、 4-メルカプトベンゾイックアシッド 31 mg 、及び炭酸カリウム 55 mg を加え、反応液を 60 度にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー (Kieselgel 1^{T M} 60 F₂₅₄ , Art 5744 (メルク社製) 、クロロホルム / メタノール = 10 / 1) にて精製し、表題化合物 77 mg を橙色粉末として得た。

(工程2)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-2-ニトロフェニルアミンの合成

5-(4-カルボキシフェニルスルファニル)-3-(2-シアノフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン40mgのジクロロメタン2ml溶液に、ジメチルアミン-2.0Mテトラヒドロフラン溶液59μl、及び1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩28mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物20mgを加え、反応液を室温にて1時間半攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー(Kiesel gelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、表題化合物32mgを黄色粉末として得た。

(工程3)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルファニル)-2-ニトロフェニルアミン32mgのイソプロピルアルコール2ml溶液に、電解鉄粉19mg、及び飽和塩化アンモニウム水溶液200μlを加え、反応液を2時間加熱還流した。触媒の濾去、及び溶媒留去後、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー(Kiesel gelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物25mgを白色固体として得た。

(工程4)

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルカルバモイルフェニルスルフォニル)-ベンゼン-1,2-ジアミンの合成

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルファニル)-ベンゼン-1,2-ジアミン25mgのジクロロメタン2ml溶液に、メタクロロ過安息香酸38mgを加え、反応液を室温にて15分攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー(Kiesel gelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物6.6mgを黄色粉末として得た。

(工程5)

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルフォニル)-2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾールの製造

3-(2-シアノフェノキシ)-5-(4-N,N-ジメチルアミノカルボニルフェニルスルフォニル)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例77(工程4)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ: 2.91 and 2.92 (total 3H, each s), 3.10 (3H, s), 6.99 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 7.75 and 8.33 (total 1H, each s), 7.85 and 7.92 (total 1H, each t, J=8.4Hz), 7.95-8.20 (2H, m), 8.39 and 8.42 (total 1H, each d, J=8.4Hz), 8.63-8.67 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 524 [M+H]

(4-メトキシフェニル) - [2-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル] -メタノン

(工程1)

(3-アミノ-4-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ) -フェニル) - (4-メトキシフェニル) -メタノンの合成

実施例86で得られた5-フルオロ-2-ニトロ-3-(ピリジン-3-イルオキシ) -フェニルアミン50mgのジメチルホルムアミド6ml溶液に、氷冷下、4-メトキシフェニルアセトニトリル29μl、及びカリウムtーブトキシド45mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応溶液を60度に昇温し2時間半攪拌した後、更に4-メトキシフェニルアセトニトリル60μl、及びカリウムtーブトキシド45mgを室温にて加え、反応液を120度にて1時間攪拌した。氷冷下、35%過酸化水素水溶液を100μl加え、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー(Kiesel gel T^M 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物26mgを黄色固体として得た。

(工程2)

(3, 4-ジアミノ-5-(ピリジン-3-イルオキシ) -フェニル) - (4-メトキシフェニル) -メタノンの製造

(3-アミノ-4-ニトロ-5-(ピリジン-3-イルオキシ) -フェニル) - (4-メトキシフェニル) -メタノンを用いて、実施例77(工程3)及び(工程4)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹ HNMR(CDC₁₃) δ: 3.89(3H, s), 6.96(2H, d, J=7.2Hz), 7.21-7.44(3H, m), 7.50(1H, d, J=8.0Hz), 7.74 and 8.06(total 1H, each s), 7.81-7.90(3H, m), 8.40-8.62(3H, m), 8.64(1H, d, J=4.8Hz), 11.1-11.3(1H, brs)

ESI-MS(m/e): 423 [M+H]

実施例145

(4-メトキシフェニル) - (2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) -メタノール

実施例144で得られた(4-メトキシフェニル) - (2-ピリジン-2-イル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) -メタノン7.5mgのメタノール2ml溶液に、テトラヒドロボウ酸ナトリウム1mgを加え、反応液を室温にて30分攪拌した。反応溶液に2N塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣を分取用薄相クロマトグラフィー(Kiesel gel T^M 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物4.0mgを白色固体として得た。

¹ HNMR(CDC₁₃) δ: 3.78(3H, s), 5.87(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(1H, s), 7.25-7.30(3H, m), 7.32-7.42(2H, m), 7.47(1H, s), 7.83(1H, t, J=7.6Hz), 8.36(1H, d, J=4.4Hz), 8.41(1H, d, J=7.6Hz), 8.45(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.8Hz)

ESI-MS(m/e): 425 [M+H]

実施例146

1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イ

ル-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン
 (工程 1)

3-ブロモ-4-メトキシメトキシ安息香酸 エチルエステルの合成

Monatsh. Chem. ; 22; 1901; 437に記載されている方法にて合成した3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 20. 5 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 5. 5 g を加え、反応液を 30 分間攪拌した後、同温にて反応溶液にクロロメチルメチルエーテル 10 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した後、水層を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキサンに懸濁させて濾取し、表題化合物 22. 1 g を白色固体として得た。

(工程 2)

2-(5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル) -ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

3-ブロモ-4-メトキシメトキシ安息香酸 エチルエステル 21 g のジメトキシエタン 350 ml 溶液に、1-(t-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボロン酸 21 g 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4. 2 g 、2 規定炭酸ナトリウム水溶液 153 ml を順次加え、反応液を窒素雰囲気下、一終夜加熱環流した。冷却後、反応液を水にて希釈、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/12 ~ 1/10）により精製し、表題化合物 28. 4 g を白色固体として得た。

(工程 3)

2-(5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル) -ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル) -ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 28. 4 g のエタノール 400 ml 溶液に触媒として 5% 白金炭素 8. 2 g を加え、反応液を水素雰囲気下、3 日間攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/6. 5 ~ 1/6）により精製し、表題化合物 26 g を無色油状物質として得た。

(工程 4)

3-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルの合成

2-(5-エトキシカルボニル-2-メトキシメトキシフェニル) -ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 26 g のエタノール 250 ml と水 50 ml の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 13 g を加え、反応液を 2 日間加熱還流した。冷却後、反応液を水にて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和、クロロホルム：メタノール混合溶媒 (10 : 1) にて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のピリジン 200 ml 溶液に、無水酢酸 13 ml を加えて攪拌した。1 時間後、無水酢酸 6 ml を加えた。さらに 1 時間後ピリジン 150 ml を加え、さらに 40 分後トリエチルアミン 5 ml を加えた。さらに 30 分後無水酢酸 3 ml を加え、さらに反応液を 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、水層を酢酸エチルにて抽出した。

合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール 200 ml 溶液に、炭酸カリウム 10 g を加え、反応液を 4 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチルにて濾取することにより、表題化合物 13 g を白色固体として得た。

(工程 5)

3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸 エチルエステルの合成

3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 12.4 g のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に、炭酸カリウム 15 g、臭化ベンジル 6.4 ml を加え、反応液を 50 度にて 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/10 ~ 2/1 ~ 3/1）により精製し、表題化合物 18.7 g を黄色油状物質として得た。

(工程 6)

3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸の合成

3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸 エチルエステル 18.7 g のエタノール 200 ml 溶液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 23 ml を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。さらに、反応液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え、反応液を 7 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水にて希釈、エーテルにて洗浄した。水層を 6 規定塩酸にて酸性にした後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 17 g を白色固体として得た。

(工程 7)

(3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシ安息香酸 5 g のトルエン 15 ml と 2-メチル-2-プロパノール 15 ml の混合溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 3.0 ml、アジ化ジフェニルホスホリル 3.8 ml を順次加え、反応液を一終夜加熱還流した。冷却後、反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 0/1 ~ 1/1 ~ 1/0）により精製し、表題化合物 4.5 g を無色アモルファスとして得た。

(工程 8)

1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

(3-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-4-ベンジルオキシフェニル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル 4.1 g のトリフルオロ酢酸 50 ml 溶液に、硝酸カリウム 1.1 g を加えて、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣に氷水を加えた後、アンモニア水にて中和し、酢酸エチルにて希釈した。沈殿物を濾取し、粗生成物 1.5 g を茶色固体として得た。濾液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し、得られた固体を酢酸エチルにて懸濁させて濾取し、粗生成物 1.3 g を茶色固体として得た。

【0369】

得られた粗生成物 2.8 g のエタノール 100 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 1.5 ml、展開ラネーニッケル触媒 1 g を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール = 100/0 ~ 99/1 ~ 98/2 ~ 97/3 ~ 96/4 ~ 93/7）により精製し、表題化合物 1.7 g を緑色アモルファスとして得た。

(工程 9)

1-(2-(6-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン1.39gのトルエン43m1溶液に、ピリジン-2-カルボキサルデヒド460mgのトルエン溶液3m1を加え、反応液を室温にて攪拌した。2時間後、ピリジン-2-カルボキサルデヒド46mgを加え、反応液を90度にて2時間攪拌した。さらに、ピリジン-2-カルボキサルデヒド46mgを加え、反応液を90度にて10時間攪拌した。冷却後、析出した固体を濾取し、粗生成物1.1gを茶色固体として得た。得られた粗生成物1.1gのテトラヒドロフラン20m1溶液に、水素化ナトリウム144mg、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン667mgを加え、反応液を室温にて2.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)により精製し、表題化合物1.18gを茶色アモルファスとして得た。

(工程10)

1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(6-ベンジルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン1.18gのエタノール20m1溶液に、ギ酸アンモニウム713mg、20%水酸化パラジウム-炭素119mgを加え、反応液を5時間加熱還流した。反応液にギ酸アンモニウム157mg、20%水酸化パラジウム-炭素56mgを加え、さらに反応液を1時間加熱還流した。冷却後、触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を1規定塩酸にて希釈し、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム/メタノール=100/0~99/1~98/2)により精製し、表題化合物952mgを茶色アモルファスとして得た。

(工程11)

1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン29mgのピリジン1m1溶液に、5-(4-ブロモフェニル)-オキサゾール30mg、炭酸セシウム56mg、酸化銅(I I)15mgを加え、反応液を封管中120度にて一終夜攪拌した。冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kiesel gel 1TM 60 F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=12/1)にて精製し、表題化合物24mgを黄色油状物質として得た。

(工程12)

1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造
1-(2-(6-(4-オキサゾール-5-イルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン24mgをトリフルオロ酢酸1m1に溶解し、反応液を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相：水-アセトニ

トリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製し、表題化合物1.2mgを黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.73-2.69 (7H, m), 3.54-3.91 (2H, m), 5.21-5.48 (1H, m), 6.91-7.98, 8.30-8.51, 8.57-8.73 (13H, each m)
ESI-MS (m/e) : 466 [M+H]⁺

実施例147

3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル

実施例146(工程10)で得られた1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン、及び3-シアノプロモベンゼンを用いて、実施例146(工程11)、(工程12)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.42 (7H, m), 3.56-3.93 (2H, m), 5.14-5.45 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.80-7.96 (1H, m), 8.30-8.43 (1H, m), 8.58-8.70 (1H, m), 10.58-10.82 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例148

3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例147で得られた3-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.39 (7H, m), 3.39-3.89 (2H, m), 5.17-6.24 (3H, m), 6.97-7.92 (8H, m), 8.26-8.42 (1H, m), 8.52-8.67 (1H, m), 10.42-10.72 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 442 [M+H]⁺

実施例149

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリル

5-プロモ-ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.42 (7H, m), 3.56-3.88 (2H, m), 5.09-5.40 (1H, m), 6.89-7.92 (6H, m), 8.26-8.70 (3H, m), 10.63-11.05 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]⁺

実施例150

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボン酸アミド

実施例149で得られた5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組

み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 0. 60-2. 42 (7H, m), 3. 42-3. 90 (2H, m), 4. 99-5. 80 (2H, m), 6. 74-8. 67 (10H, m), 10. 42-10. 10. 85 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]⁺

実施例 151

1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン
1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

5 - ブロモ - 2 - メタンスルホニル - ピリジンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

1 - (2 - (6 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 50-2. 40 (7H, m), 3. 50-3. 87 (2H, m), 5. 03-5. 14, 5. 31-5. 42 (1H, each m), 6. 71-7. 88, 10. 48-11. 15 (7H, each m), 8. 08-8. 40 (2H, m), 8. 50-8. 69 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 478, 480 [M+H]⁺

1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 57-2. 59 (7H, m), 3. 08-3. 27 (3H, m), 3. 57-3. 89 (2H, m), 5. 14-5. 40 (1H, m), 6. 94-7. 64 (4H, m), 7. 82-8. 15 (2H, m), 8. 33-8. 75 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]⁺

実施例 152

1 - (2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - (キノリン - 6 - イルオキシ) 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

6 - ブロモ - キノリンを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 67-2. 69 (7H, m), 3. 40-4. 04 (2H, m), 5. 25-5. 63 (1H, m), 6. 80-9. 13 (12H, m), 10. 22-11. 44 (1H, br)

ESI-MS (m/e) : 450 [M+H]⁺

実施例 153

4 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - 2 - メチル - ベンゾニトリル

4 - ブロモ - 2 - メチル - ベンゾニトリルを用いて、実施例 147 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 48-2. 54 (10H, m), 3. 20-3. 89 (2H, m), 5. 06-5. 41 (1H, m), 6. 80-8. 87 (10H, m)
ESI-MS (m/e) : 438 [M+H]⁺

実施例 154

1 - (2 - (2-ピリジン-2-イル-6-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-ブロモ-4-トリフルオロメトキシベンゼンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDC13) δ : 1. 43-2. 69 (7H, m), 3. 32-3. 91 (2H, m), 5. 20-5. 59 (1H, m), 6. 23-8. 97 (11H, m)
ESI-MS (m/e) : 483 [M+H] [M+H]⁺

実施例 155

1 - (2 - (2-ピリジン-2-イル-6-(キノリン-3-イルオキシ)3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

3-ブロモキノリンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹ H NMR (CDC13) δ : 1. 00-2. 47 (7H, m), 3. 37-4. 00 (2H, m), 5. 26-5. 54 (1H, m), 6. 98-9. 10 (12H, m), 10. 44-10. 73 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 450 [M+H]⁺

実施例 156

1 - (2 - (6 - (4-アセチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(4-ヨードフェニル)-エタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDC13) δ : 1. 47-2. 60 (10H, m), 3. 52-3. 88 (2H, m), 5. 12-5. 41 (1H, m), 6. 97-7. 74 (6H, m), 7. 80-8. 02 (3H, m), 8. 30-8. 44 (1H, m), 8. 57-8. 70 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 441 [M+H]⁺

実施例 157

1 - (2 - (6 - (ビフェニル-4-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-ブロモビフェニルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹ H NMR (CDC13) δ : 1. 13-2. 47 (7H, m), 3. 40-3. 91 (2H, m), 5. 20-5. 60 (1H, m), 6. 72-7. 89 (13H, m), 8. 25-8. 42 (1H, m), 8. 42-8. 67 (1H, m), 10. 29-10. 60 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 475 [M+H]⁺

実施例 158

4 - (6 - (1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N, N-ジメチルベンゼンスルホニアミド

4-ヨード-N, N-ジメチルベンゼンスルホニアミド用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDC13) δ : 1. 50-3. 00 (13H, m), 3. 40-3. 92

(2 H, m), 5.14-5.50 (1 H, m), 6.40-8.80 (11 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]⁺

実施例159

1-(2-(6-(ビフェニル-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

3-ブロモ-ビフェニルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 0.80-2.50 (7 H, m), 3.40-3.91 (2 H, m), 5.20-5.60 (1 H, m), 6.80-7.95 (13 H, m), 8.25-8.45 (1 H, m), 8.50-8.70 (1 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 475 [M+H]⁺

実施例160

1-(2-(6-(4-(プロパン-2-スルホニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-ヨード-4-(プロパン-2-スルホニル)-ベンゼンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.10-2.50 (13 H, m), 3.05-3.30 (1 H, m), 3.50-3.95 (2 H, m), 5.05-5.50 (1 H, m), 7.00-7.95 (8 H, m), 8.30-8.50 (1 H, m), 8.58-8.75 (1 H, m), 10.60-10.95 (1 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 505 [M+H]⁺

実施例161

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

4-ブロモ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.10-2.45 (7 H, m), 3.50-3.95 (2 H, m), 5.00-5.45 (1 H, m), 6.60-7.95 (7 H, m), 8.30-8.45 (1 H, m), 8.55-8.75 (1 H, m), 10.80-11.60 (1 H, m)
 ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]⁺

実施例162

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフォルオロ酢酸塩

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・トリフォルオロ酢酸塩

実施例161で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルを用いて、実施例50、及び実施例146(工程12)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・一トリフルオロ酢酸塩

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.05-2.80 (7H, m), 3.50-4.20 (2H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 7.30-7.80 (6H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]⁺

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-エチル-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド・一トリフルオロ酢酸塩

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.05-2.80 (10H, m), 3.60-4.05 (2H, m), 4.80-5.00 (2H, m), 5.30-5.45 (1H, m), 7.30-7.80 (5H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.20-8.38 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m), 9.10-9.30 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 538 [M+H]⁺

実施例163

1-(2-(6-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(2-(4-ヨードフェノキシ)エチル)ジメチルアミンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1.05-2.90 (13H, m), 3.00-4.45 (6H, m), 5.20-5.45 (1H, m), 6.80-8.00 (8H, m), 8.25-8.40 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 486 [M+H]⁺

実施例164

1-(2-(6-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-ブロモ-ベンジルアルコールを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1.68-2.40 (7H, m), 3.53-3.88 (2H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 5.22-5.56 (1H, m), 6.82-7.62 (7H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 8.32-8.40 (1H, m), 8.55-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]⁺

実施例165

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N,N-ジメチル-ベンズアミド

4-ブロモ安息香酸ジメチルアミドを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1.81-2.40 (7H, m), 2.98-3.17 (6H, m), 3.56-3.87 (2H, m), 5.20-5.53 (1H, m), 6.93-7.65 (7H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.33-8.41 (1H, m), 8.60-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 470 [M+H]⁺

実施例166

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-N-メチルベンズアミド

4-ブロモ-N-メチルベンズアミドを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.39 (4H, m), 1.84 and 2.16 (total 13H, each s), 2.98-3.02 (3H, m), 3.58-3.74 (1H, m), 3.78-3.87 (1H, m), 5.16-5.43 (1H, m), 6.74-7.89 (8H, m), 8.36-8.39 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 456 [M+H]⁺

実施例167

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(4-ブロモフェニル)-ピロリジン-1-イル-メタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.40 (8H, m), 1.87 and 2.21 (total 13H, each s), 3.43-3.52 (2H, m), 3.60-3.71 (3H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 5.21-5.50 (1H, m), 6.84-7.02 (2H, m), 7.25-7.58 (5H, m), 7.83-7.93 (1H, m), 8.36-8.45 (1H, m), 8.62-8.67 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]⁺

実施例168

1-(2-(6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(4-ブロモフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.78-2.62 (7H, m), 3.40-3.90 (10H, m), 5.23-5.50 (1H, m), 6.82-7.54 (7H, m), 7.86-7.94 (1H, m), 8.38-8.46 (1H, m), 8.64-8.69 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]⁺

実施例169

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)安息香酸・一トリフルオロ酢酸塩

4-ブロモ-安息香酸を用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.86 and 2.10 (total 13H, each s), 1.92-2.48 (4H, m), 3.41-3.90 (2H, m), 5.36-5.39 (1H, m), 7.13-7.72 (5H, m), 8.00-8.07 (3H, m)

, 8. 22-8. 26 (1H, m), 8. 73-8. 80 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]⁺

実施例170

1-(2-(6-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(4-ブロモフェニル)-ピペリジン-1-イル-メタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1. 45-2. 40 (10H, m), 1. 88 and 2. 20 (total 13H, each s), 3. 30-3. 90 (6H, m), 5. 23-5. 53 (1H, m), 6. 83-7. 55 (7H, m), 7. 84-7. 94 (1H, m), 8. 37-8. 46 (1H, m), 8. 63-8. 68 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例171

1-(2-(6-(4-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(4-(4-ブロモベンゾイル)-ピペラジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 1. 84-2. 40 (10H, m), 3. 24-3. 88 (10H, m), 5. 22-5. 48 (1H, m), 6. 94-7. 09 (2H, m), 7. 22-7. 48 (5H, m), 7. 84-7. 93 (1H, m), 8. 37-8. 43 (1H, m), 8. 63-8. 66 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 553 [M+H]⁺
 [M+H]

実施例172

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリル
 (工程1)

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルの合成

実施例146(工程10)で得られた1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン30mgと4-フルオロシアノベンゼン20mgのN-メチル-ピロリジノン1mL溶液に、水素化ナトリウム5.8mgを加え、反応液を封管中100度にて一終夜攪拌した。冷却後、反応液に飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物32.5mgを黄色油状物質として得た。

(工程2)

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンゾニトリルの製造
 4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-

2-トリメチルシラニル-エトキシメチル) -1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -ベンズニトリルを用いて、実施例146(工程12)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 52-2. 42 (7 H, m), 3. 42-3. 92 (2 H, m), 5. 02-5. 40 (1 H, m), 6. 77-7. 75 (7 H, m), 7. 75-7. 94 (1 H, m), 8. 20-8. 46 (1 H, m), 8. 50-8. 69 (1 H, m), 10. 67-11. 06 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例173

4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例172で得られた4-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 05-2. 40 (7 H, m), 3. 43-3. 89 (2 H, m), 5. 10-6. 32 (3 H, m), 6. 88-7. 90 (8 H, m), 8. 27-8. 42 (1 H, m), 8. 53-8. 68 (1 H, m), 10. 47-11. 80 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 442 [M+H]⁺

実施例174

2-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリル

2-フルオロベンズニトリルを用いて、実施例172と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 50-2. 49 (7 H, m), 3. 43-3. 89 (2 H, m), 5. 10-5. 34 (1 H, m), 6. 83-7. 92 (8 H, m), 8. 31-8. 42 (1 H, m), 8. 53-8. 68 (1 H, m), 10. 80-11. 23 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例175

2-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズアミド

実施例174で得られた2-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 52-2. 46 (7 H, m), 3. 43-3. 91 (2 H, m), 5. 10-5. 51 (1 H, m), 5. 99 (1 H, b r s), 6. 72-7. 98 (8 H, m), 8. 26-8. 43 (2 H, m), 8. 59-8. 70 (1 H, m), 10. 58-10. 94 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 442 [M+H]

実施例176

1-(2-(6-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-フルオロニトロベンゼンを用いて、実施例172と同様の方法、これに準じた方法

又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 40-2. 50 (7H, m), 3. 50-3. 95 (2H, m), 5. 05-5. 40 (1H, m), 7. 00-7. 80 (5H, m), 7. 80-7. 95 (1H, m), 8. 15-8. 30 (2H, m), 8. 30-8. 45 (1H, m), 8. 60-8. 70 (1H, m), 10. 60-11. 00 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 444 [M+H]⁺

実施例 177

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 172 (工程 1) で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 67、及び実施例 146 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 51-2. 58 (7H, m), 3. 43-3. 90 (2H, M), 5. 09-5. 55 (1H, m), 6. 73-7. 60, 7. 69-8. 04, 8. 29-8. 69 (10H, each m)
ESI-MS (m/e) : 467 [M+H]⁺

実施例 178

1-(2-(6-(4-(5-メチル-(1, 2, 4)オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 172 (工程 1) で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-フェニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 68、実施例 71 及び実施例 146 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 49-2. 7 (10H, m), 3. 39-3. 90 (2H, m), 5. 17-5. 52 (1H, m), 6. 26-8. 89 (11H, m)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]⁺

実施例 179

3-(4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-フェニル)-4H-(1, 2, 4)オキサジアゾール-5-オン

実施例 172 (工程 1) で得られた4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ベンズニトリルを用いて、実施例 68、実施例 69、及び実施例 146 (工程 12) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 82-2. 47 (7H, m), 3. 60-3. 94 (2H, m), 5. 24-5. 43 (1H, m), 7. 15-8. 05 (8H, m), 8. 23-8. 31 (1H, m), 8. 71-8. 78 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 483 [M+H]⁺

実施例 180

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-

ベンズイミダゾール-5-イルオキシ) -1, 3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-
オン

(工程 1)

1-(2-(6-(3,4-ジニトロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

4-フルオロー-1, 2-ジニトロベンゼンを用いて、実施例172(工程1)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物72mgを赤色油状物質として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.57 (7H, m), 3.61-4.02 (2H, m), 5.27-5.60 (1H, m), 6.77-7.60 (6H, m), 7.91-8.06 (1H, m), 8.17-8.33 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

E S I-MS (m/e) : 455 [M+H]⁺

(工程 2)

1-(2-(6-(3,4-ジアミノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(6-(3,4-ジニトロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン72mgのエタノール1mL溶液に、ヒドラジン-水和物0.030mL、展開ラネーニッケル触媒20mgを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kiesel gelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物44mgを茶色油状物質として得た。

(工程 3)

5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1,3-,ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンの合成

1-(2-(6-(3,4-ジアミノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例69と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程 4)

5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1,3-,ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンの製造

5-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-1,3-,ジヒドロベンズイミダゾール-2-オンを用いて、実施例146(工程12)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をアモルファスとして得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.57 (7H, m), 3.61-4.02 (2H, m), 5.27-5.60 (1H, m), 6.77-7.60 (6H, m), 7.91-8.06 (1H, m), 8.17-8.33 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

E S I-MS (m/e) : 455 [M+H]⁺

実施例 181

1-(2-(6-(3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 180（工程2）で得られた1-(2-(6-(3,4-ジアミノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン19mgをギ酸1mLに溶解し、反応液を100度にて2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製し、表題化合物5.2mgを得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.2.55 (7H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 5.33-5.69 (1H, m), 7.00-7.80, 7.91-8.04, 8.16-8.30, 8.67-8.80 (10H, each m)
ESI-MS (m/e) : 439 [M+H]⁺

実施例 182

1-(2-(6-(2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

酢酸を用いて、実施例 181 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.69-2.63 (10H, m), 3.42-3.91 (2H, m), 5.20-5.64 (1H, m), 6.58-7.87 (9H, m), 8.22-8.66 (2H, m)
ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]⁺

実施例 183

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリル

5-ブロモ-ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 172 と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.81-2.40 (7H, m), 3.56-3.88 (2H, m), 5.08-5.34 (1H, m), 6.75-7.70 (3H, m) 7.81-7.90 (1H, m), 8.33-8.63 (4H, m)
ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]⁺

実施例 184

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボキサミド

実施例 38 で得られた5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリミジン-2-カルボニトリルを用いて、実施例 50 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.79-2.42 (7H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 5.18-5.39 (1H, m), 6.99-7.71 (3H, m), 7.82-7.92 (1H, m), 8.34-8.42 (1H, m), 8.55-8.65 (3H, m)
ESI-MS (m/e) : 444 [M+H]⁺

実施例 185

4-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)安息香酸 エチルエステル

4-フルオロ安息香酸 エチルエステルを用いて、実施例172と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.41 (3H, m), 1.70-2.38 (7H, m), 3.53-3.87 (2H, m), 4.32-4.41 (2H, m), 5.14-5.45 (1H, m), 6.96-7.67 (5H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 7.98-8.06 (2H, m), 8.34-8.43 (1H, m), 8.61-8.68 (1H, m)

E S I-MS (m/e) : 471 [M+H]⁺

実施例 186

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程1)

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

実施例146(工程10)で得られた1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン29.2mgのテトラヒドロフラン溶液1mlに、ジイソプロピルアミン0.019ml、トリフェニルホスフィン27.6mg、2-フェニル-エタノール0.011mlを順次加え、反応液を室温で攪拌した。6時間後、反応液にジイソプロピルアミン0.040ml、トリフェニルホスフィン53.2mg、2-フェニル-エタノール0.023mlを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)酢酸エチル)にて精製し、表題化合物31.3mgを褐色油状物質として得た。

(工程2)

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

1-(2-(6-フェネチルオキシ-2-ピリジン-2-イル-3-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例146(工程12)と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59-2.23 (7H, m), 2.87-3.10, 3.50-3.86, 3.96-4.35 (6H, each), 5.04-5.13, 5.46-5.57 (1H, each), 6.53-7.55 (8H, m), 7.77-7.89 (1H, m), 8.32-8.40 (1H, m), 8.54-8.65 (1H, m), 10.73-11.14 (1H, m)
E S I-MS (m/e) : 427 [M+H]⁺

実施例 187

1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程1)

2-(2-フルオロ-5-ニトロ-フェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

3-ブロモ-4-フルオロニトロベンゼン4. 3 g と 1-(t-ブキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸5. 0 g のジメトキシエタン130m1 と水22m1 の混合溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム1. 1 g、炭酸ナトリウム4. 2 g を加え、反応液を一終夜加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=20/1）により精製し、表題化合物体5. 2 g を黄色油状物として得た。

(工程2)

2-(2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ニトロフェニル)ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル2. 5 g と 4-メタンスルホニルフェノール1. 55 g のジメチルホルムアミド20m1 溶液に、炭酸カリウム3. 38 g を加え、反応液を100度で2時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2/1）により精製し、表題化合物2. 87 g を微黄色固体として得た。

(工程3)

2-(5-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ニトロフェニル)ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル2. 87 g のエタノール溶液120m1 に、触媒として5%白金炭素1. 0 g を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1～酢酸エチル）により精製し、表題化合物1. 51 g を白色固体として得た。

(工程4)

1-(2-(5-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンの合成

2-(5-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1. 51 g のベンゼン溶液25m1 に亜鉛粉末342mg とクロロギ酸ベンジル650mg を加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を4規定塩酸-1, 4ジオキサン溶液20m1 に溶解し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた粗生成物をクロロホルム30m1 に溶解し氷冷下ピリジン2m1 と無水トリフルオロ酢酸0. 5m1 を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物のメタノール100m1 溶液に触媒として10%パラジウム-炭素50mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1～1/3）により精製し、表題化合物1. 1 g を白色固体として得た。

(工程5)

1-(2-(5-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-4-ニトロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンの合成

1-(2-(5-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン588mg をトリフルオロ

酢酸2mlに溶解し、硝酸カリウム153mgを加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1）により精製し、表題化合物521mgを黄色固体として得た。

（工程6）

2, 2, 2-トリフルオロー-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

1-(2-(5-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-4-ニトロフェニル)-ピロリジン-1-イル)-2, 2, 2-トリフルオロー-エタノン521mgの10mlエタノール溶液に触媒として展開ラネニッケル触媒100mgを加え、水素雰囲気下、反応液を一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物448mgをメタノール10mlに溶解し、ピリジン-2-カルボキサアルデヒド226mgを加え、反応液を50度で一終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール=20/1）により精製し、表題化合物410mg淡黄色固体として得た。

（工程7）

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成

2, 2, 2-トリフルオロー-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン375mgをメタノール16mlと水3mlの混合溶液に溶解し、炭酸カリウム500mgを加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール／アンモニア水=10/1/0.1）により精製し、表題化合物270mgを淡黄色固体として得た。

（工程8）

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール10mgの塩化メチレン1ml溶液に、無水酢酸3μlを加えた後、反応液を室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgeleTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール=10/1）にて精製し、表題化合物を白色固体として9.3mg得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.40 (7H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 3.52-3.90 (2H, m), 5.13-5.37 (1H, m), 7.08-7.69 (5H, m), 7.83-7.97 (3H, m), 8.32-8.40 (1H, m), 8.61-8.70 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]⁺

実施例188

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン エナンチオマーA及びエナンチオマーB

実施例187（工程7）で得られた5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピ

リジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール230mgを光学分活用カラム（CHIRALPAK AD 2cmφ×25cmL（ダイセル化学工業社製）、移動相：ヘキサン／2-プロパノール／ジエチルアミン 20／80／0.1、流速：10ml/min）にて光学分割し、エナンチオマーA（保持時間：19.0min）を100mg、エナンチオマーB（保持時間：99.1min）を99.1mgそれぞれ黄色油状物質として得た。

実施例189

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン A

実施例188で得られたエナンチオマーA 12mgの塩化メチレン1ml溶液に、無水酢酸 $3\mu l$ を加えた後、反応液を室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール=10/1）にて精製し、表題化合物のキラル体の1つを白色固体として10.3mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.60-2.40 (7H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 3.52-3.90 (2H, m), 5.13-5.37 (1H, m), 7.08-7.69 (5H, m), 7.83-7.97 (3H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.61-8.70 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]⁺
比旋光度：[α]^{24D} (c=0.100, エタノール) -46.9度

実施例190

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン B

実施例43で得られたエナンチオマーB 44mgの塩化メチレン1ml溶液に、無水酢酸 $11\mu l$ を加えた後、反応液を室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール=10/1）にて精製し、表題化合物のキラル体の1つを白色固体として43.8mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.40 (7H, m), 3.05 and 3.08 (total 3H, each s), 3.52-3.90 (2H, m), 5.13-5.37 (1H, m), 7.08-7.69 (5H, m), 7.83-7.97 (3H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.61-8.70 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]⁺
比旋光度：[α]^{24D} (c=0.100, エタノール) +47.7度

実施例191

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-フルオロフェノールを用いて、実施例187（工程2）～（工程6）と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96-2.21 (3H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 3.77-4.08 (2H, m), 5.47-5.70 (1H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.00-7.08 (4H, m), 7.26-7.50 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 8.31-8.35 (1H, m), 8.57-8.61 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]⁺

実施例192

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-フルオロフェノールを用いて、実施例187（工程2）～（工程8）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.83-2.03 (6H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 3.58-3.86 (2H, m), 5.26-5.57 (1H, m), 6.96-7.06 (5H, m), 7.24-7.35 (2H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 8.30-8.37 (1H, m), 8.56-8.62 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 417 [M+H]⁺

実施例193

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノン

4-フルオロフェノールを用いて、実施例187（工程2）～（工程7）と同様な方法で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgのクロロホルム1ml溶液に、グリコール酸4.5mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物12.3mg及び1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩15.4mgを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgele 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を9.4mg得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.88-2.13 (3H, m), 2.20-2.43 (1H, m), 3.40-4.21 (4H, m), 5.14-5.60 (1H, m), 6.85-7.54 (7H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.29-8.37 (1H, m), 8.56-8.61 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 433 [M+H]⁺

実施例194

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-メトキシエタノン

メトキシ酢酸を用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.41 (4H, m), 3.26-3.46 (3H, m), 3.52-4.16 (4H, m), 5.28-5.60 (1H, m), 6.79-7.57 (7H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.28-8.38 (1H, m), 8.56-8.62 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 447 [M+H]⁺

実施例195

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

3-フェニルプロピオン酸を用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.82-3.03 (8H, m), 3.48-3.93 (2H, m), 5.13-5.99 (1H, m), 6.82-7.60 (12H, m), 7.80-7.08 (1H, m), 8.09-8.39 (1H, m), 8.56-8.66

(1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 507 [M+H]⁺

実施例196

(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-(2R)-ピロリジン-2-イル-メタノン

実施例193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgのクロロホルム1ml溶液に、1-t-ブトキシカルボニル-D-プロリン13.8mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物12.3mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩15.4mgを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、得られた残渣を4規定塩酸-酢酸エチル溶液1mlに溶解し、反応液を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(NH₂TLCプレート(FUJI SILYSIA CHEMICAL社製)、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、表題化合物を油状物質として20.8mgを得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.82-4.00 (13H, m), 5.23-5.61 (1H, m), 6.82-7.59 (7H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.32-8.39 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例197

(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-(2S)-ピロリジン-2-イル-メタノン

1-t-ブトキシカルボニル-L-プロリンを用いて、実施例196と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.82-4.00 (13H, m), 5.23-5.61 (1H, m), 6.82-7.59 (7H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.30-8.39 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例198

2-ジメチルアミノ-1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン
N, N-ジメチルグリシン塩酸塩を用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.81-2.57 (10H, m), 2.76-3.96 (4H, m), 5.41-5.62 (1H, m), 6.94-7.37 (7H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.59-8.68 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 460 [M+H]⁺

実施例199

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-プロパン-1-オン
プロピオン酸を用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 0. 95 - 1. 24 (3H, m), 1. 70 - 2. 60 (6H, m), 3. 52 - 3. 94 (2H, m), 5. 24 - 5. 62 (1H, m), 6. 75 - 7. 66 (7H, m), 7. 77 - 7. 92 (1H, m), 8. 27 - 8. 44 (1H, m), 8. 52 - 8. 68 (1H, m), 10. 66 - 11. 08 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 431 [M+H]⁺

実施例200

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-ブタン-1-オン

n-酪酸を用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 0. 70 - 1. 07 (3H, m), 1. 40 - 2. 44 (8H, m), 3. 53 - 3. 91 (2H, m), 5. 25 - 5. 60 (1H, m), 6. 72 - 7. 66 (7H, m), 7. 80 - 7. 93 (1H, m), 8. 30 - 8. 44 (1H, m), 8. 53 - 8. 68 (1H, m), 10. 68 - 11. 18 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 445 [M+H]⁺

実施例201

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オン

3-ヒドロキシプロピオン酸を用いて、実施例193と同様の方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 43 - 2. 73 (6H, m), 3. 24 - 4. 27 (5H, m), 5. 24 - 5. 60 (1H, m), 6. 75 - 7. 60 (7H, m), 7. 76 - 7. 88 (1H, m), 8. 27 - 8. 40 (1H, m), 8. 53 - 8. 66 (1H, m), 10. 44 - 11. 01 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 447 [M+H]⁺

実施例202

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-メチルアミノエタノン

N-t-ブトキカルボニルグリシンを用いて、実施例196と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 82 - 2. 01 (3H, m), 2. 43 - 2. 56 (4H, m), 3. 25 - 4. 15 (4H, m), 5. 32 - 5. 37 (1H, m), 7. 00 - 7. 31 (4H, m), 7. 38 - 7. 58 (2H, m), 8. 03 - 8. 08 (1H, m), 8. 37 - 8. 43 (1H, m), 8. 69 - 8. 79 (1H, m), 8. 80 - 8. 94 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例203

5-(4-フルオロフェノキシ)-6-(1-メタンスルホニルピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgの酢酸エチル1ml溶液に、トリエチルアミン10μl及び塩化メタンスルホニル5μlを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホ

ルム／メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を白色固体として12.8mgを得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ: 1.80–2.08 (3H, m), 2.28–2.42 (1H, m), 2.81 and 2.84 (total 3H, each s), 3.47–3.74 (2H, m), 5.17–5.37 (1H, m), 6.79–7.93 (8H, m), 8.30–8.37 (1H, m), 8.57–8.61 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]⁺

実施例204

5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(1-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール17.1mgのエタノール2ml溶液に、トリエチルアミン13μl及び2-クロロ-ピリミジン6.3mgを順次加え、反応液を3時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物4.0mgを白色個体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ: 1.98–2.15 (3H, m), 2.34–2.42 (1H, m), 3.68–3.78 (1H, m), 3.90–4.07 (1H, m), 5.63 (1H, d, J=8.0Hz), 6.43 (1H, brs), 6.87–7.55 (7H, m), 7.79–7.84 (1H, m), 8.15–8.34 (3H, m), 8.55–8.58 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]⁺

実施例205

2-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-アセトアミド

実施例193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgのアセトニトリル1ml溶液に、炭酸カリウム11.4mg、及びヨードアセトアミド11.1mgを順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物7.1mgを白色個体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ: 1.60–2.04 (3H, m), 2.20–2.13 (1H, m), 2.80–2.85 (1H, m), 3.37–3.44 (2H, m), 3.96–4.03 (1H, m), 5.41–5.52 (1H, m), 6.90–7.34 (5H, m), 7.36–7.39 (1H, m), 7.65 and 8.00 (total 11H, each s), 7.83–7.87 (1H, m), 8.36–8.39 (1H, m), 8.59–8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 432 [M+H]⁺

実施例206

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルエステル

実施例193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール20mgのベンゼン1ml溶液に

、亜鉛粉末5. 2 mg 及びクロロギ酸エチル $6\ \mu l$ を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (K i e s e l g e l T M 6 0 F 2 5 4 、 A r t 5 7 4 4 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として10. 1 mg 得た。

¹ H NMR (C D C 1 3) δ : 1. 2 3 - 1. 3 1 (3 H, m), 1. 8 0 - 2. 0 0 (3 H, m), 2. 2 0 - 2. 3 9 (1 H, m), 3. 5 0 - 3. 7 9 (2 H, m), 3. 9 1 - 4. 1 7 (2 H, m), 5. 1 7 - 5. 3 8 (1 H, m), 6. 8 1 - 7. 6 3 (7 H, m), 7. 7 7 - 7. 8 5 (1 H, m), 8. 2 8 - 8. 3 9 (1 H, m), 8. 5 5 - 8. 6 3 (1 H, m)
E S I - M S (m/e) : 4 4 7 [M+H] ⁺

実施例207

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例187(工程7)で得られた5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール17. 1 mg の塩化メチレン1 ml 溶液に、ジメチルアミノピリジン5 mg 及びイソシアヌトリメチルシリル29 μl を順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水溶液で洗浄した。乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (O D S - A S - 3 6 0 - C C (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0. 1% トリフルオロ酢酸) にて精製し、得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物10. 9 mg を白色固体として得た。

¹ H NMR (C D C 1 3) δ : 1. 8 3 - 2. 0 9 (3 H, m), 2. 2 2 - 2. 4 0 (1 H, m), 3. 0 7 (3 H, s), 3. 5 6 - 3. 8 2 (2 H, m), 4. 3 5 a n d 4. 6 2 (t o t a l 2 H, e a c h b r s), 5. 0 1 - 5. 2 0 (1 H, m), 7. 0 8 - 7. 9 5 (8 H, m), 8. 3 4 - 8. 4 0 (1 H, m), 8. 6 2 - 8. 6 4 (1 H, m)

E S I - M S (m/e) : 4 7 8 [M+H] ⁺

実施例208

2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド (エナンチオマーA 及びエナンチオマーB)

実施例207で得られたラセミ体の2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド10 mg を光学分活用カラム (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 2 5 cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相：ヘキサン/エタノール 20/80、流速：1.0 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間：17. 9 min) を4. 4 mg 、エナンチオマーB (保持時間：27. 6 min) を4. 4 mg それぞれ白色固体として得た。

(エナンチオマーA)

¹ H NMR (C D C 1 3) δ : 1. 8 3 - 2. 0 9 (3 H, m), 2. 2 2 - 2. 4 0 (1 H, m), 3. 0 7 (3 H, s), 3. 5 6 - 3. 8 2 (2 H, m), 4. 3 5 a n d 4. 6 2 (t o t a l 2 H, e a c h b r s), 5. 0 1 - 5. 2 0 (1 H, m), 7. 0 8 - 7. 9 5 (8 H, m), 8. 3 4 - 8. 4 0 (1 H, m), 8. 6 2 - 8. 6 4 (1 H, m)

E S I - M S (m/e) : 4 7 8 [M+H] ⁺

比旋光度：[α] ²⁴D (c = 0. 1 0 0, エタノール) -27. 4 度

(エナンチオマーB)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.83-2.09 (3H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.56-3.82 (2H, m), 4.35 and 4.62 (total 2H, each brs), 5.01-5.20 (1H, m), 7.08-7.95 (8H, m), 8.34-8.40 (1H, m), 8.62-8.64 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 447 [M+H]⁺

比旋光度: [α]_D²⁴ (c=0.100, エタノール) +28.4 度

実施例 209

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例 193で得られた5-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール31.2mgの塩化メチレン1mL溶液に、ジメチルアミノピリジン2mg、及びイソシアヌトリメチルシリル59μlを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水溶液で洗浄した。乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相: 水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) にて精製し、表題化合物17.9mgを白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.88-2.08 (3H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 3.62-3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15-5.30 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 417 [M+H]⁺

実施例 210

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド (エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

実施例 209で得られたラセミ体の2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド9.0mgを光学分離用カラム (CHIRALPAK AD 2cmφ×25cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相: ヘキサン/2-プロパノール 50/50、流速: 1.0ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間: 12.1min) を3.5mg、エナンチオマーB (保持時間: 26.9min) を3.5mgそれぞれ白色固体として得た。

(エナンチオマーA)

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.88-2.08 (3H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 3.62-3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15-5.30 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m)

[M+H]⁺ = 418

(エナンチオマーB)

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.88-2.08 (3H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 3.62-3.87 (2H, m), 4.34 and 4.71 (total 2H, each brs), 5.15-5.30 (1H, m), 6.91-7.73 (7H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m)

[M+H] + = 418

実施例211

2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド

4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを用いて、実施例187（工程2）～（工程7）、及び実施例207と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.07 (3H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 3.00-3.18 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 5.10-5.23 (1H, m), 7.01-7.76 (7H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.33-8.39 (1H, m), 8.63-8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]⁺

実施例212

2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド（エナンチオマーA及びエナンチオマーB）

実施例211で得られたラセミ体の2-(6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボキサミド72.2mgを光学分離用カラム (CHIRALPAK AD 2cm φ × 25cm L (ダイセル化学工業社製)、移動相:ヘキサン/エタノール 40/60、流速: 10ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA（保持時間: 18.1min）を31.6mg、エナンチオマーB（保持時間: 23.9min）を31.7mgそれぞれ白色固体として得た。

(エナンチオマーA)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.07 (3H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 3.00-3.18 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 5.10-5.23 (1H, m), 7.01-7.76 (7H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.33-8.39 (1H, m), 8.63-8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]⁺

(エナンチオマーB)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.07 (3H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 3.00-3.18 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 5.10-5.23 (1H, m), 7.01-7.76 (7H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.33-8.39 (1H, m), 8.63-8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]⁺

実施例213

2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸エチルアミド

イソシアニ酸エチルを用いて、実施例209と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.94-1.07 (3H, m), 1.80-2.03 (3H, m), 2.25-2.41 (1H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.57-3.74 (2H, m), 4.02-4.14 (1H, m), 5.07-5.23 (1H, m), 6.85-7.66 (7H, m), 7.78-7.85 (1H, m), 8.30-8.38 (1H, m), 8.54-8.63 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例214

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

ピラジン-2-カルボキサルデヒドを用いて、実施例187（工程6）～（工程8）と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 86 - 2. 08 (7H, m), 3. 37 - 3. 90 (2H, m), 5. 27 - 5. 55 (1H, m), 6. 76 - 7. 64 (6H, m), 8. 32 - 8. 62 (2H, m), 9. 53 - 9. 56 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 418 [M+H]⁺

実施例215

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-チアゾール-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

チアゾール-2-カルボキサルデヒドを用いて、実施例187（工程6）～（工程8）と同様な方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 60 - 2. 23 (6H, m), 2. 24 - 2. 43 (1H, m), 3. 50 - 3. 88 (2H, m), 5. 28 - 5. 57 (1H, m), 6. 64 - 7. 62 (7H, m), 7. 89 - 7. 94 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 423 [M+H]⁺

実施例216

(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-メタノール

D, L-プロリノールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 64 - 1. 92 (3H, m), 1. 97 - 2. 06 (1H, m), 3. 00 - 3. 12 (1H, m), 3. 04 (3H, s), 3. 38 - 3. 46 (1H, m), 3. 53 - 3. 64 (2H, m), 3. 84 (1H, br s), 6. 98 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 10 and 7. 22 (total 11H, each 1H, m), 7. 33 - 7. 40 (1H, m), 7. 50 - 7. 57 (1H, m), 7. 80 - 7. 90 (3H, m), 8. 34 - 8. 41 (1H, m), 8. 62 - 8. 63 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 465 [M+H]⁺

実施例217

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

D, L-プロリン メチルエステル塩酸塩を用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 83 - 2. 03 (3H, m), 2. 20 - 2. 28 (1H, m), 3. 05 (3H, s), 3. 20 - 3. 86 (2H, m), 3. 54 (3H, s), 4. 28 - 4. 53 (1H, m), 6. 91 - 7. 37 (3H, m), 7. 32 - 7. 38 (2H, m), 7. 81 - 7. 87 (3H, m), 8. 30 - 8. 39 (1H, m), 8. 61 - 8. 62 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]⁺

実施例218

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベ

ンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-2-カルボン酸 メチルアミド

D L - プロリン メチルアミド塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 80 - 2. 03 (3H, m), 2. 25 - 2. 40 (1H, m), 2. 46 - 2. 53 (3H, m), 3. 06 (3H, s), 3. 20 - 3. 26 (1H, m), 3. 60 - 3. 78 (1H, m), 4. 18 - 4. 24 (1H, m), 7. 02 - 7. 60 (3H, m), 7. 03 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 82 - 7. 92 (1H, m), 7. 89 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 8. 35 (1H, d, J = 7. 4 Hz), 8. 63 (1H, d, J = 4. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]⁺

実施例 219

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-2-カルボキサミド

D L - プロリン アミド塩酸塩を用いて、実施例 16 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 91 - 2. 03 (3H, m), 2. 26 - 2. 50 (1H, m), 3. 02 and 3. 06 (total 3H, each), 3. 18 - 3. 28 (1H, m), 3. 63 - 3. 91 (1H, m), 4. 13 - 4. 29 (1H, m), 6. 04 - 6. 33 (1H, m), 6. 86 - 7. 28 (4H, m), 7. 37 - 7. 41 (1H, m), 7. 48 - 7. 54 (1H, m), 7. 80 - 7. 92 (3H, m), 8. 34 - 8. 38 (1H, m), 8. 48 - 8. 63 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]⁺

実施例 220

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピペリジン-1-イル) -エタノン

(工程 1)

2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル) -ピリジンの合成

3-ブロモ-4-フルオロ-ニトロベンゼン 2. 1 g と 2-トリメチルスズ-ピリジン 2. 3 g の 1, 4-ジオキサン 20 mL 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0. 55 g を加え、反応液を一終夜加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 7 / 1）により精製し、表題化合物 1. 6 g を黄色固体として得た。

(工程 2)

2-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-ニトロフェニル) -ピリジンの合成

4-フルオロ-3-ピリジルニトロベンゼン 600 mg と 4-フルオロフェノール 3. 47 mg のジメチルホルムアミド溶液 10 mL に、炭酸カリウム 713 mg を加え、反応液を 100 度で 1 時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 5 / 1）により精製し、表題化合物 840 mg を淡黄色固体として得た。

(工程 3)

(4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ピリジン-2-イルフェニル) -カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-ニトロフェニル) -ピリジン 840 mg の酢酸エチル 10 mL 溶液に触媒として 10 % パラジウム-炭素 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、溶媒を減圧留去し、

粗生成物を得た。得られた粗生成物をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、二炭酸ジ-*t*-ブチル 1.5 g を加え、反応液を 60 度で一終夜攪拌した。冷却後反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）により精製し、表題化合物 880 mg を白色固体として得た。

（工程 4）

1-(2-(5-アミノ-2-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-ピペリジン-1-イル)-エタノンの合成

(4-(4-フルオロフェノキシ)-3-ピリジン-2-イルフェニル)-カルバミン酸*t*-ブチルエステル 300 mg のエタノール溶液 20 mL に無水酢酸 0.3 mL と触媒として 10% パラジウム-炭素 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、濾液を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を 4 規定塩酸-1, 4 ジオキサン溶液 5 mL に溶解し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/1～酢酸エチル）により精製し、表題化合物 190 mg を淡黄色固体として得た。

（工程 5）

1-(2-(5-アミノ-2-(4-フルオロフェノキシ)-4-ニトロフェニル)-ピペリジン-1-イル)-エタンの合成

1-(2-(5-アミノ-2-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-ピペリジン-1-イル)-エタノン 190 mg をトリフルオロ酢酸 1 mL に溶解し、硝酸カリウム 64 mg を加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/1）により精製し、表題化合物 188 mg を黄色固体として得た。

（工程 6）

1-(2-(6-(4-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル)-エタノンの製造

1-(2-(5-アミノ-2-(4-フルオロフェノキシ)-4-ニトロフェニル)-ピペリジン-1-イル)-エタン 180 mg のエタノール溶液 10 mL に触媒として展開ラネーニッケル触媒 50 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライト濾去し、濾液を減圧留去し、粗生成物を 171 mg 得た。得られた粗生成物 50 mg を N-メチルピロリドン 1 mL に溶解し、ピリジン-2-カルボキサルデヒド 1.6 mg を加え、反応液を室温で三日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を減圧留去し、反応混合物を逆相中圧液体クロマトグラフィー（ODS-A-S-360-CC (YMC 社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1% トリフルオロ酢酸）により精製し、表題化合物 36 mg を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.85 (3 H, m), 1.92-2.09 (5 H, m), 2.22-2.30 (1 H, m), 3.50-3.78 (2 H, m), 5.35-5.38 (1 H, m), 6.94-7.08 (5 H, m), 7.32-7.38 (2 H, m), 7.84-7.89 (1 H, m), 8.35-8.38 (1 H, m), 8.62-8.67 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 431 [M+H]⁺

実施例 221

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

（工程 1）

(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸 *t*-er-t-ブチルエステ

ルの合成

3-フルオロー-4-ヒドロキシニトロベンゼン 6. 15 g、及び二炭酸ジ-tert-ブチル 930 mg のメタノール 100 ml 溶液に、10% パラジウム-炭素触媒 600 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で濾取することにより、表題化合物 9. 00 gを得た。

(工程 2)

(3-フルオロー-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル)-カルバミン酸 ter t-ブチルエステルの合成

(工程 1) で得られた (3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸 ter t-ブチルエステル 4. 74 g の N-メチルピロリジノン 50 ml 溶液に、5-クロロ-2-メタンスルホニル-ピリジン 4. 00 g、及び炭酸セシウム 8. 80 g を加え、反応液を 100 度にて 2 時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1/1）にて精製し、表題化合物 6. 56 gを得た。

(工程 3)

5-フルオロー-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

(工程 2) で得られた (3-フルオロー-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル)-カルバミン酸 ter t-ブチルエステル 3. 38 g のトリフルオロ酢酸 35 ml 溶液に、硝酸カリウム 0. 98 g を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1/2）にて精製し、表題化合物 1. 43 gを得た。

(工程 4)

5-(2-シアノ-フェノキシ)-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

(工程 3) で得られた 5-フルオロー-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン 150 mg の N-メチルピロリジノン 2 ml 溶液に、2-ヒドロキシベンゾニトリル 60 mg、及び炭酸カリウム 70 mg を加え、反応液を 90 度にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、沈殿物を濾取することにより、表題化合物 202 mgを得た。

(工程 5)

4-(2-シアノ-フェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

(工程 4) で得られた 5-(2-シアノ-フェノキシ)-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン 161 mg のメタノール 5 ml 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 20 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 150 mgを得た。

(工程 6)

5-(2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程 5) で得られた 4-(2-シアノ-フェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン 37 mg のメタノール 1 ml 溶液に、ピリジン-2-カルボキサルデヒド 0. 007 ml 及びニトロベンゼン 0. 5 ml を加え、反応液を 120 度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール = 20/1）、及び分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgele TM60F254, Art

5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、表題化合物15mgを褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 484 [M+H]

実施例222

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221工程5で得られた4-(2-シアノフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン72mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に、ピラジン-2-カルボン酸21mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール52mg、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩52mgを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をN-メチルピロリジノン1mlに溶解し、三トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム20mgを加え、反応液を160度にて2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム/メタノール=30/1)、及び分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgele TM60F254、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物19mgを褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.20 (3H, s), 6.93 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 7.58 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.67-7.90 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.74 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.81 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.53 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 485 [M+H]

実施例223

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221で得られた5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.8, 4.3 Hz), 7.55-7.78 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.02 (1H, td, J=7.8, 2.3 Hz), 8.27 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.78 (1H, d, J=4.3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 502 [M+H]

実施例224

5-(2-カルバモイルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例222で得られた5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.51-7.85 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=7.8, 2.3Hz), 7.99 (1H, d, J=7.8Hz), 8.25-8.28 (1H, m), 8.73-8.75 (1H, m), 8.80-8.82 (1H, m), 9.51-9.54 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

実施例225

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロー-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-フルオロフェノールを用いて、実施例221(工程4)～(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 3.20 (3H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.33 (1/2H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.34 (1/2H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.42 (1/2H, s), 7.70 (1/2H, s), 7.86-7.91 (1H, m), 7.99 (1/2H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1/2H, d, J=8.8Hz), 8.34-8.40 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=2.8Hz), 8.61-8.65 (1H, m), 10.85 (1/2H, brs), 10.96 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例226

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例225で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 3.21 (3H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.09-7.17 (3H, m), 7.11 (1/2H, s), 7.34 (1/2H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 7.36 (1/2H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 7.42 (1/2H, s), 7.43 (1/2H, s), 7.74 (1/2H, s), 8.01 (1/2H, d, J=8.6Hz), 8.02 (1/2H, d, J=8.6Hz), 8.46 (1H, d, J=2.7Hz), 8.58 (1/2H, dd, J=2.7, 1.6Hz), 8.60 (1/2H, dd, J=2.7, 1.6Hz), 8.67 (1/2H, d, J=2.7Hz), 8.68 (1/2H, d, J=2.7Hz), 9.59 (1/2H, d, J=1.6Hz), 9.62 (1/2H, d, J=1.6Hz), 10.47 (1/2H, brs), 10.61 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例227

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例225で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン1.5mgのジメチルホルムアミド0.5ml溶液に、1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒド3.9mgを加え、反応液を90度にて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kitiesel TM60F254、Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物9.1mgを白色固体として得た。

¹H NMR(CDC13) δ: 3.20(3H, s), 6.94-6.99(1H, m), 7.01-7.15(4H, m), 7.25-7.65(2H, m), 7.31(1H, dd, J=8.9, 2.7Hz), 7.66(1H, d, J=2.3Hz), 7.98(1H, d, J=8.9Hz), 8.40(1H, d, J=2.7Hz)
ESI-MS(m/e): 466 [M+H]

実施例228

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例225で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン1.5mgのジメチルホルムアミド0.5ml溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸4.3mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール6.0mg、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩8.5mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にp-トルエンスルホン酸3mgを加え、反応液を120度にて2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kitiesel TM60F254、Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、表題化合物10mgを白色固体として得た。

¹H NMR(CDC13) δ: 3.19(3H, s), 3.97(3H, s), 6.94-7.00(1H, m), 6.99(1/2H, brs), 7.00-7.14(4H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.30(1/2H, brs), 7.40(1/2H, brs), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.65(1/2H, brs), 7.98(1H, d, J=8.8Hz), 8.42(1H, d, J=2.7Hz)
ESI-MS(m/e): 479 [M+H]

実施例229

5-(2-クロロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
(工程1)

4-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-クロロフェノールを用いて、実施例221(工程4)～(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程2)

5-(2-クロロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程1) で得られた4-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン3.5mgのメタノール1mL溶液に、アニリン及びピリジン-2-カルボキサルデヒド(1:1)の1Mメタノール溶液0.26mLを加え、反応液を60度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-A S-360-C C(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物3.8mgを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.17 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07 (1H, t, J=8.0Hz), 7.22 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.66 (4H, m), 7.66-7.80 (1H, brs), 7.90-8.08 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 8.72 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例230

5-(2-クロロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例229(工程1)で得られた4-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン3.8mgのN-メチルピロリジノン0.5mL溶液に、メチルピラジン-2-イミデート

(Pyrazine-2-carboximidic acid methyl ester) 1.5mg及びメタンスルホン酸0.0065mLを加え、反応液を120度にて20分間攪拌した。反応液を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-A S-360-C C(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物4.9mgを黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.20 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, t, J=7.8Hz), 7.26 (1H, t, J=7.8Hz), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 7.60-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8.6Hz), 8.35 (1H, d, J=2.3Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.48 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例231

5-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例221(工程4)乃至(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.17 (3H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.21 (1H, t, J=7.4Hz), 7.40-7.81 (6H, m), 7.97-8.05 (2H, m), 8.24-8.39 (2H, m), 8.73-8.87 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例232

5-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例231で得られた4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例230と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.17 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (1H, t, J=7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8Hz), 7.44-7.60 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.8Hz), 7.84-7.86 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.6Hz), 8.31 (1H, d, J=2.3Hz), 8.73 (1H, d, J=2.3Hz), 8.80 (1H, d, J=2.3Hz), 9.50 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 528 [M+H]

実施例233

5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び3-トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例221(工程4)～(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.20 (3H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=7.8Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=10.0Hz), 7.76 (1H, brs), 7.99-8.04 (2H, m), 8.30-8.35 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=2.7Hz)
ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例234

5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び4-トリフルオロメチルフェノールを用いて、実施例221(工程4)乃至(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.20 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.46-7.77 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 8.00-8.04 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=3.1Hz), 8.34 (1H, d, J=8.2Hz), 8.78 (1H, d, J=4.7Hz)
ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例235

5-(2-ジフルオロメチルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-ジフルオロメチルフェノールを用いて、実施例221(工程4)乃至(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3.17 (3H, s), 6.70 (1H, t, J=5.5.

2 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.50-7.59 (3H, m), 7.59-7.82 (1H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 8.27-8.35 (2H, m), 8.76 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例236

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例221（工程3）で得られた5-フルオロー-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及びジャーナル オブ メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、1999年 第42巻、12号、2251頁-2259頁に記載されている方法にて合成した2-フルオロピリジン-3-オールを用いて、実施例221（工程4）乃至（工程6）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (3H, s), 7.11-7.17 (1H, m), 7.22 (1/2H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.29-7.36 (1/2H, m), 7.40-7.43 (1H, s), 7.53 (1/2H, s), 7.72 (1/2H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.37-8.41 (2H, m), 8.65-8.67 (1H, m), 10.78 (1/2H, brs), 10.82 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例237

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例236で得られた4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (3H, s), 7.14-7.19 (1H, m), 7.23 (1/2H, s), 7.26-7.40 (2H, m), 7.46 (1/2H, s), 7.54 (1/2H, s), 7.56 (1/2H, s), 7.96-8.00 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J=8.6, 3.9 Hz), 8.41 (1H, dd, J=2.7, 1.6 Hz), 8.62 (1H, ddd, J=4.7, 2.7, 1.6 Hz), 8.69-8.71 (1H, m), 9.62 (1H, dd, J=6.3, 1.6 Hz), 10.48 (1/2H, brs), 10.56 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

実施例238

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例236で得られた4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒドを用いて、実施例227と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09–7.19 (1H, m), 7.19–7.49 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88–7.96 (1H, m), 7.97–8.03 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 467 [M+H]

実施例239

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例236で得られた4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 3.20 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10–7.16 (1H, m), 7.19 (1/2H, brs), 7.26–7.33 (2H, m), 7.35 (1/2H, brs), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1/2H, brs), 7.67 (1/2H, brs), 7.91–7.94 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.13 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例240

5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び参考例2で得られた2-ジフルオロメトキシピリジン-3-オールを用いて、実施例221(工程4)乃至(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.22 (3H, s), 7.19–7.27 (1H, m), 7.29–7.86 (6H, m), 7.95–8.07 (3H, m), 8.33–8.35 (1H, m), 8.45–8.48 (1H, m), 8.77 (1H, s).
ESI-MS (m/e) : 526 [M+H]

実施例241

5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例240で得られた4-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例230と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.20 (3H, s), 7.21 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.30–7.90 (4H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.2, 6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.77–8.83 (2H, m),

9. 48 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例242

5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例240で得られた4-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 3.22 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=2.2Hz), 7.17-7.82 (6H, m), 7.90-7.99 (3H, m), 8.42-8.45 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例243

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
(工程1)

4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-5-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミンの合成

実施例221(工程3)で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び1-オキシピリジン-3-オールを用いて、実施例221(工程4)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程2)

4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミンの合成

4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-5-(1-オキシピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミン 216mg のアセトニトリル 6mL 溶液に、トリメチルシリルトリル 0.90mL、及びトリエチルアミン 0.90mL を加えた後、反応液を加熱還流下、一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザンを加え、反応液を加熱還流下、1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、表題化合物 123mgを得た。

(工程3)

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミンを用いて、実施例221(工程5)及び(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.22 (3/2H, s), 3.23 (3/2H, s), 7.18-7.23 (2H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.76-7.78 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.37-8.44 (2H, m), 8.58-8.67 (1H, m), 11.04 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 485 [M+H]

実施例244

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例243(工程3)で得られた4-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.23 (3/2H, s), 3.24 (3/2H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=1.2Hz), 7.80 (1/2H, s), 7.82 (1/2H, s), 8.04 (1/2H, s), 8.06 (1/2H, s), 8.19-8.21 (1H, m), 8.41 (1H, dd, J=4.5, 1.2Hz), 8.65 (1H, dd, J=3.9, 2.3Hz), 8.73 (1H, d, J=2.3Hz), 9.65 (1H, d, J=1.2Hz), 10.99 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 486 [M+H]

実施例245

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例243で得られた4-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及び1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒドを用いて、実施例227と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.22 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=2.3Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=2.3Hz), 8.00-8.03 (1H, m), 8.17-8.21 (1H, m), 8.38-8.41 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 474 [M+H]

実施例246

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

3-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミンの合成

実施例221(工程1)で得られた(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル10.0gのジメチルホルムアミド150mL溶液に、5-クロロ-2-エタンスルホニルピリジン10.9g、及び炭酸セシウム21.6gを加え、反応液を100度にて3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/9)にて精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を4規定塩酸-ジオキサンに溶解し、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルムにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/9)にて精製し、表題化合物10.5gを得た。

(工程2)

5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ

一フェニルアミンの合成

3-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)一フェニルアミン 10.5 g のトリフルオロ酢酸 100 mL 溶液に、硝酸カリウム 3.8 g を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/2）にて精製し、表題化合物 6.7 g を得た。

(工程 3)

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロ-1-フェニルアミン 150 mg の N-メチルピロリジノン 3 mL 溶液に、2-ヒドロキシベンゾニトリル 60 mg、及び炭酸カリウム 70 mg を加え、反応液を 90 度にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、沈殿物を濾取することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール 5 mL 溶液に、展開ラネーニッケル触媒 10 mg、及びヒドラジン・一水和物 0.12 mL を加え、反応液を 1 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、粗生成物 160 mg を得た。得られた粗生成物 35 mg のメタノール 3 mL 溶液に、アニリン及びピリジン-2-カルボキサルデヒド (1:1) の 1 M メタノール溶液 0.20 mL を加え、反応液を 80 度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 15/1) にて精製し、表題化合物 8.9 mg を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.60-7.90 (3H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.77 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 498 [M+H]

実施例 247

5-(2-シアノフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 246 (工程 3) で得られた 4-(2-シアノフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例 230 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.38 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.58 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68-7.90 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.82 (1H, dd, J = 2.0, 1.2 Hz), 9.54 (1H, d, = 1.2 Hz)
ESI-MS (m/e) : 499 [M+H]

実施例 248

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 246 (工程 2) で得られた 5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2-フルオロフェノールを

用いて、実施例246（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 18 - 1. 24 (3H, m), 3. 02 - 3. 41 (2H, m), 6. 97 - 7. 40 (5H, m), 7. 47 - 7. 77 (3H, m), 7. 96 - 8. 04 (2H, m), 8. 30 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 39 - 8. 42 (1H, m), 8. 73 - 8. 78 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 491 [M+H]

実施例249

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例248で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びメチル ピラジン-2-イミデートを用いて、実施例230と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 22 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 52 (1H, dd, J = 3. 1, 8. 6 Hz), 7. 00 - 7. 80 (6H, m), 8. 04 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 42 (1H, d, J = 3. 1 Hz), 8. 72 (1H, s), 8. 79 (1H, s), 9. 49 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例250

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例248で得られた4-(2-フルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒドを用いて、実施例227と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 22 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 30 - 3. 42 (2H, m), 6. 88 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 6. 99 - 7. 04 (1H, m), 7. 07 - 7. 20 (3H, m), 7. 22 - 7. 43 (1H, m), 7. 49 (1H, dd, J = 7. 8, 3. 1 Hz), 7. 56 - 7. 68 (1H, m), 7. 83 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 02 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 39 (1H, d, J = 3. 1 Hz)
ESI-MS (m/e) : 480 [M+H]

実施例251

5-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例246（工程2）で得られた5-フルオロー-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2, 3-ジフルオロフェノールを用いて、実施例246（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 69 - 6. 75 (1H, m), 6. 91 - 7. 02 (2H, m), 7. 20 (1/2H, s), 7. 27 - 7. 34 (1H, m), 7. 37 - 7. 47 (1H, m), 7. 41 (1/2H, s), 7. 53 (1/2H, s), 7. 72 (1/2H, s), 7. 87 - 7. 92 (1H, m), 8. 00 (1/2H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 01 (1/2H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 36 - 8. 41 (1H, m)

) , 8. 42 (1H, d, J = 2. 7 Hz) , 8. 63 - 8. 67 (1H, m) , 10. 75 (1/2H, br s) , 10. 80 (1/2H, br s)
ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 252

5-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 251 で得られた 4-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 222 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz) , 3. 38 (1H, q, J = 7. 4 Hz) , 3. 39 (1H, q, J = 7. 4 Hz) , 6. 72 - 6. 78 (1H, m) , 6. 92 - 7. 05 (2H, m) , 7. 22 (1/2H, s) , 7. 33 (1/2H, dd, J = 8. 8, 2. 7 Hz) , 7. 34 (1/2H, dd, J = 8. 8, 2. 7 Hz) , 7. 45 (1/2H, s) , 7. 53 (1/2H, s) , 7. 75 (1/2H, s) , 8. 01 (1/2H, d, J = 8. 8 Hz) , 8. 02 (1/2H, d, J = 8. 8 Hz) , 8. 43 (1H, d, J = 2. 7 Hz) , 8. 60 (1/2H, dd, J = 2. 5, 1. 6 Hz) , 8. 62 (1/2H, dd, J = 2. 5, 1. 6 Hz) , 8. 69 (1/2H, d, J = 2. 5 Hz) , 8. 70 (1/2H, d, J = 2. 5 Hz) , 9. 61 (1/2H, d, J = 1. 6 Hz) , 9. 63 (1/2H, d, J = 1. 6 Hz) , 10. 52 (1/2H, br s) , 10. 62 (1/2H, br s)
ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例 253

5-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 251 で得られた 4-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例 228 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz) , 3. 37 (1H, q, J = 7. 4 Hz) , 3. 38 (1H, q, J = 7. 4 Hz) , 3. 97 (2H, s) , 3. 98 (1H, s) , 6. 65 - 6. 75 (1/3H, m) , 6. 87 (1/2H, br s) , 6. 89 - 7. 01 (3H, m) , 7. 10 - 7. 19 (1H, m) , 7. 26 - 7. 38 (1H, m) , 7. 30 (1/2H, s) , 7. 45 (2/3H, d, J = 2. 3 Hz) , 7. 47 (1/3H, d, J = 2. 3 Hz) , 7. 50 - 7. 53 (1/6H, m) , 7. 62 - 7. 67 (1/2H, m) , 7. 95 - 8. 05 (1H, m) , 8. 39 (1/3H, d, J = 2. 5 Hz) , 8. 54 (2/3H, d, J = 2. 5 Hz) , 10. 00 - 10. 25 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]

実施例 254

5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 246 (工程 2) で得られた 5-フルオロー-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2, 4-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 246 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常

法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 37 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 81 - 6. 95 (2H, m), 6. 95 - 7. 05 (1H, m), 7. 06 (1/2H, s), 7. 33 (1/2H, s), 7. 32 (1/2H, dd, J = 8. 6, 2. 7 Hz), 7. 34 (1/2H, dd, J = 8. 6, 2. 7 Hz), 7. 37 - 7. 41 (1H, m), 7. 40 (1/2H, s), 7. 70 (1/2H, s), 7. 86 - 7. 91 (1H, m), 8. 00 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 01 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 34 - 8. 39 (1H, m), 8. 46 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 62 - 8. 67 (1H, m), 10. 67 (1/2H, brs), 10. 76 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例255

5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例254で得られた4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 30 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 39 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 82 - 6. 95 (2H, m), 6. 98 - 7. 05 (1H, m), 7. 08 (1/2H, s), 7. 34 (1/2H, dd, J = 8. 6, 2. 7 Hz), 7. 35 (1/2H, dd, J = 8. 6, 2. 7 Hz), 7. 38 (1/2H, s), 7. 44 (1/2H, s), 7. 74 (1/2H, s), 8. 02 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 03 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 46 (1/2H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 47 (1/2H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 58 (1/2H, dd, J = 2. 7, 1. 6 Hz), 8. 60 (1/2H, dd, J = 2. 7, 1. 6 Hz), 8. 67 (1/2H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 68 (1/2H, d, J = 2. 7 Hz), 9. 59 (1/2H, d, J = 1. 6 Hz), 9. 61 (1/2H, d, J = 1. 6 Hz), 10. 54 (1/2H, brs), 10. 69 (1/2H, brs)

ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例256

5-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例254で得られた4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 28 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 98 (3H, s), 6. 78 - 6. 85 (1H, m), 6. 85 - 6. 93 (1H, m), 6. 93 - 6. 98 (1H, m), 6. 93 - 6. 98 (1/2H, m), 6. 99 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 02 (1/2H, brs), 7. 27 - 7. 34 (1H, m), 7. 36 (1/2H, brs), 7. 46 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 64 (1/2H, brs), 7. 99 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 43 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 10. 19 (1/2H, brs)

) , 10. 29 (1/2 H, b r s)
ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]

実施例 257

5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 246 (工程 2) で得られた 5-フルオロー-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2, 5-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 246 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 23 (3 H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2 H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 76-6. 89 (2 H, m), 7. 15-7. 24 (1 H, m), 7. 49-7. 55 (3 H, m), 7. 71 (1 H, s), 8. 01 (1 H, t d, J = 7. 4, 2. 3 Hz), 8. 04 (1 H, d, J = 7. 4 Hz), 8. 32 (1 H, d, J = 7. 4 Hz), 8. 40 (1 H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 77 (1 H, d, J = 4. 3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 258

5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-1-オキシド-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 257 で得られた 5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール 7. 5 mg のクロロホルム 1. 5 ml 溶液に、m-クロロ過安息香酸 7. 5 mg を加えた後、反応液を 45 度にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS-A S-360-C C (YMC 社製) 移動相：水-アセトニトリル-0. 1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 6. 3 mg を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 23 (3 H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2 H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 78-6. 90 (2 H, m), 7. 20 (1 H, t d, J = 9. 8, 5. 1 Hz), 7. 52 (1 H, dd, J = 6. 6, 3. 1 Hz), 7. 56 (1 H, s), 7. 62 (1 H, t, J = 8. 2 Hz), 7. 73 (1 H, t, J = 8. 2 Hz), 7. 78 (1 H, s), 8. 04 (1 H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 41 (1 H, d, J = 3. 1 Hz), 8. 51 (1 H, d, J = 6. 6 Hz), 8. 64 (1 H, d, J = 8. 2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 525 [M+H]

実施例 259

5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 257 で得られた 4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例 230 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3 H, t, J = 6. 9 Hz), 3. 38 (2 H, q, J = 6. 9 Hz), 6. 77-6. 91 (2 H, m), 7. 17-7. 24 (1 H, m), 7. 51 (1 H, s), 7. 52 (1 H, dd, J = 7. 4, 4. 3 Hz), 7. 74 (1 H, s), 8. 04 (1 H, d, J = 7. 4 Hz), 8. 41 (1 H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 74 (1 H, d, J = 4. 3 Hz), 8. 80 (1 H, dd, J =

2. 3, 1. 8 Hz), 9. 51 (1 H, d, J = 1. 8 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例 260

5-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 246 (工程 2) で得られた 5-フルオロー-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2, 6-ジフルオロフェノールを用いて、実施例 246 (工程 3) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3 H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (1 H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 39 (1 H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 68-6. 75 (1/2 H, m), 6. 90-7. 00 (2 H, m), 7. 12-7. 26 (1 H, m), 7. 27-7. 53 (3 H, m), 7. 68-7. 72 (1/2 H, m), 7. 84-7. 92 (1 H, m), 7. 98-8. 04 (1 H, m), 8. 31-8. 39 (1 H, m), 8. 41 (1/2 H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 56 (1/2 H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 57-8. 63 (1 H, m), 10. 59-10. 88 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 261

5-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 260 で得られた 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例 222 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3 H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (1/2 H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 39 (1 H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 40 (1/2 H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 73-6. 78 (1/2 H, m), 6. 93-7. 04 (2 H, m), 6. 93-7. 04 (1/2 H, m), 7. 14-7. 20 (1/2 H, m), 7. 22 (1/4 H, s), 7. 31-7. 42 (1 H, m), 7. 44 (1/4 H, s), 7. 45 (1/4 H, s), 7. 53 (1/4 H, s), 7. 74 (1/4 H, s), 7. 75 (1/4 H, s), 8. 00-8. 05 (1 H, m), 8. 43 (1/2 H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 56 (1/4 H, dd, J = 2. 5, 1. 6 Hz), 8. 57 (1/2 H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 59 (1/4 H, dd, J = 2. 5, 1. 6 Hz), 8. 60 (1/4 H, dd, J = 2. 5, 1. 6 Hz), 8. 61 (1/4 H, dd, J = 2. 5, 1. 6 Hz), 8. 66 (1/4 H, d, J = 2. 5 Hz), 8. 67 (1/4 H, d, J = 2. 5 Hz), 8. 68 (1/4 H, d, J = 2. 5 Hz), 8. 69 (1/4 H, d, J = 2. 5 Hz), 9. 56 (1/4 H, d, J = 1. 6 Hz), 9. 60 (1/4 H, d, J = 1. 6 Hz), 9. 61 (1/4 H, d, J = 1. 6 Hz), 9. 63 (1/4 H, d, J = 1. 6 Hz), 10. 36 (1/4 H, br s), 10. 48 (1/4 H, br s), 10. 51 (1/4 H, br s), 10. 57 (1/4 H, br s)

ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例 262

5-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 260 で得られた 4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンス

ルホニルーピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 96 (3H, s), 6. 87 (1/2H, brs), 6. 93-7. 00 (3H, m), 7. 10-7. 17 (1H, m), 7. 18 (1/2H, s), 7. 30 (1/2H, s), 7. 32-7. 40 (1H, m), 7. 34 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 7. 63 (1/2H, brs), 7. 98-8. 03 (1H, m), 8. 54 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 10. 18 (1/2H, brs), 10. 35 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]

実施例263

5-(2-トリフルオロメトキシフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例246（工程2）で得られた5-フルオロー-4-(6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-トリフルオロメトキシフェノールを用いて、実施例221（工程4）、（工程5）、及び実施例230と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを順次組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 27 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 36 and 3. 37 (total 2H, each q, J = 7. 4 Hz), 6. 95-7. 00 (1H, m), 7. 12-7. 46 (5H, m), 7. 50 and 7. 76 (total 1H, each s), 7. 98 and 8. 00 (total 1H, each d, J = 8. 8 Hz), 8. 41 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 59-8. 62 (1H, m), 8. 68 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 9. 61 and 9. 63 (total 1H, each d, J = 1. 6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 529 [M+H]

実施例264

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例246（工程2）で得られた5-フルオロー-4-(6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-フルオロ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例246（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 11-7. 16 (1H, m), 7. 24 (1/2H, s), 7. 26-7. 35 (2H, m), 7. 41-7. 45 (1H, m), 7. 43 (1/2H, s), 7. 55 (1/2H, s), 7. 72 (1/2H, s), 7. 88-7. 94 (2H, m), 7. 99-8. 03 (1H, m), 8. 38-8. 41 (2H, m), 8. 65-8. 67 (1H, m), 10. 94 (1/2H, brs), 10. 98 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例265

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例264で得られた4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エ

タンスルホニルピリジン-3-イルオキシ) -ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 30 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 39 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 13-7. 24 (1H, m), 7. 24 (1/2H, s), 7. 26-7. 39 (2H, m), 7. 47 (1/2H, s), 7. 56 (1/2H, s), 7. 77 (1/2H, s), 7. 95-8. 05 (2H, m), 8. 40 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 7. 62 (1/2H, dd, J = 2. 4, 1. 6 Hz), 8. 63 (1/2H, dd, J = 2. 4, 1. 6 Hz), 8. 70 (1/2H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 71 (1/2H, d, J = 2. 4 Hz), 9. 62 (1/2H, d, J = 1. 6 Hz), 9. 63 (1/2H, d, J = 1. 6 Hz), 10. 45 (1/2H, brs), 10. 51 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例266

5-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)
-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例264で得られた4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒドを用いて、実施例227と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 37 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 07 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 7. 08-7. 13 (1H, m), 7. 20 (1/2H, brs), 7. 24-7. 30 (2H, m), 7. 34 (1/2H, brs), 7. 52 (1/2H, brs), 7. 65 (1/2H, brs), 7. 71 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 7. 88-7. 92 (1H, m), 7. 99 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 33 (1H, d, J = 2. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例267

5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例246(工程2)で得られた5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-クロロピリジン-3-オールを用いて、実施例246(工程3)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 14-7. 20 (2H, m), 7. 28 (1/2H, s), 7. 20-7. 31 (1H, m), 7. 40-7. 46 (1H, m), 7. 46 (1/2H, s), 7. 60 (1/2H, s), 7. 76 (1/2H, s), 7. 88-7. 93 (1H, m), 8. 00 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 01 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 11-8. 16 (1H, m), 8. 31-8. 35 (1H, m), 8. 38-8. 42 (1H, m), 8. 64-8. 68 (1H, m), 10. 82-10. 95 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例268

5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-

3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例267で得られた4-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.30 (1/2H, s), 7.31 (1/2H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.32 (1/2H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.51 (1/2H, s), 7.61 (1/2H, s), 7.81 (1/2H, s), 8.02 (1/2H, d, J=8.6 Hz), 8.04 (1/2H, d, J=8.6 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.35 (1/2H, d, J=2.7 Hz), 8.36 (1/2H, d, J=2.7 Hz), 8.63 (1/2H, dd, J=2.3, 1.6 Hz), 8.64 (1/2H, dd, J=2.3, 1.6 Hz), 8.72 (1/2H, d, J=2.3 Hz), 8.73 (1/2H, d, J=2.3 Hz), 9.64 (1/2H, d, J=1.6 Hz), 9.65 (1/2H, d, J=1.6 Hz), 10.60 (1/2H, brs), 10.68 (1/2H, brs)
ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例269

5-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例267で得られた4-(2-クロロピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.01 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.39 (1/2H, brs), 7.48 (1/2H, brs), 7.49 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.58 (1/2H, brs), 7.69 (1/2H, brs), 7.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.28 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 511 [M+H]

実施例270

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例246(工程2)で得られた5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び1-オキシピリジン-3-オールを用いて、実施例243と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.12-7.26 (3H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.45 (1/2H, s), 7.46 (1/2H, s), 7.75 (1H, s), 7.89-7.94 (1H, m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.39-8.43 (1H, m), 8.67-8.70 (1H, m), 10.88 (1H, brs)
ESI-MS (m/e) : 499 [M+H]

実施例271

5-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例270で得られた4-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びピラジン-2-カルボン酸を用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 35 (3/2H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 37 (3/2H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 38 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 39 (1H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 19-7. 26 (2H, m), 7. 42-7. 47 (1H, m), 7. 53 (1/2H, s), 7. 54 (1/2H, s), 7. 80 (1/2H, s), 7. 81 (1/2H, s), 8. 04 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 05 (1/2H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 22-8. 25 (1H, m), 8. 40-8. 43 (1H, m), 8. 64-8. 66 (1H, m), 8. 73 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 9. 65 (1H, d, J = 1. 5 Hz), 10. 87 (1/2H, br s), 10. 90 (1/2H, br s)

ESI-MS (m/e) : 498 [M-H]

実施例272

5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例246（工程2）で得られた5-フルオロ-4-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-ジフルオロメトキシピリジン-3-オールを用いて、実施例246（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 10 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 36 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 18-7. 25 (1H, m), 7. 31-7. 87 (6H, m), 7. 94-8. 07 (3H, m), 8. 32-8. 36 (1H, m), 8. 46-8. 49 (1H, m), 8. 77 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 540 [M+H]

実施例273

5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例272で得られた4-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及びメチルピラジン-2-イミデートを用いて、実施例230と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1. 30 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 37 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 7. 07-7. 11 (1H, m), 7. 17 and 7. 76 (total 1H, each s), 7. 29-7. 34 (2H, m), 7. 37 (1H, t, J = 72. 8 Hz), 7. 46 (1H, s), 7. 96-8. 03 (2H, m), 8. 43 (1H, s), 8. 60 and 8. 62 (total 1H, each s), 8. 69 (1H, s), 9. 60 and 9. 63 (total 1H, each d, J = 1. 5 Hz)

ESI-MS (m/e) : 541 [M+H]

実施例274

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例272で得られた4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.36 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.00 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.19 (1H, brs), 7.26-7.75 (4H, m), 7.63 (1H, t, J = 7.2.4 Hz), 7.90-7.99 (3H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 543 [M+H]

実施例275

6-ベンジルオキシ-5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

4-ベンジルオキシー-3-フルオロアニリンの合成

4-ベンジルオキシー-3-フルオロニトロベンゼン 4.94 g のメタノール 60mL 溶液に、ヒドラジン-水和物 2.91 mL 及び展開ラネーニッケル触媒約 1 g を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 4.14 g を黄色油状物質として得た。

(工程2)

N-(4-ベンジルオキシー-3-フルオロフェニル) ピラジンカルボキサミドの合成

4-ベンジルオキシー-3-フルオロアニリン 4.13 g のピリジン 60mL 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 2.59 g 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 4.73 g を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。ピリジンを減圧留去した後、水を加えた。生成した沈殿物を濾取することにより、表題化合物 5.81 g を褐色固体として得た。

(工程3)

N-(4-ベンジルオキシー-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) ピラジンカルボキサミドの合成

N-(4-ベンジルオキシー-3-フルオロフェニル) ピラジンカルボキサミド 5.80 g のクロロホルム 40mL 懸濁液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 40mL 及び硝酸カリウム 1.99 g を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和重曹水を加えた。生成した沈殿物を濾取した後に、水にて洗浄した。得られた固体を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物 6.15 g を黄色固体として得た。

(工程4)

N-(4-ベンジルオキシー-5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル) ピラジンカルボキサミドの合成

N-(4-ベンジルオキシー-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) ピラジンカルボキサミド 2.14 g のジメチルホルムアミド 16mL 溶液に、2-フルオロフェノール 0.54 mL 及び炭酸カリウム 2.53 g を加え、反応液を 90 度で 5 時間攪拌した後、水を加えた。生成した沈殿物を濾取することにより、表題化合物 2.62 g を黄色固体として得た。

(工程5)

5-ベンジルオキシ-6-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

N-(4-ベンジルオキシ-5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ニトロフェニル)ピラジンカルボキサミド1.52gのジメチルホルムアミド16mL懸濁液に、塩化スズ(II)二水和物3.72gを加え、反応液を80度にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物816mgを黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 5.15 and 5.17 (total 2H, each s), 6.78-6.93 (1H, m), 7.06-7.40 (9H, m), 7.54 and 7.57 (total 1H, each s), 8.73 and 8.74 (total 1H, each s), 8.76-8.79 (1H, m), 9.43 and 9.44 (total 1H, each d, J=1.6Hz)
ESI-MS (m/e) : 413 [M+H]

実施例276

5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例275で得られた5-ベンジルオキシ-6-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール697mgのメタノール10mL及びテトラヒドロフラン10mL懸濁液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒500mgを加え、反応液を水素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)にて精製し、表題化合物359mgを黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.73-6.82 (1H, m), 7.02-7.41 (5H, m), 8.73 (1H, d, J=2.7Hz), 8.77 (1H, dd, J=2.7, 1.6Hz), 9.42 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 323 [M+H]

実施例277

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(2-シアノ-ピリミジン-5-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例276で得られた5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール7.0mgのN-メチルピロリジノン0.5mL溶液に、5-ブロモ-2-シアノ-ピリミジン7.0mg、炭酸セシウム15mgを加えた後、反応液を90度にて15分間攪拌した。反応混合物を、逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-A S-360-C C (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物9.3mgを無色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.01-7.58 (5H, m), 7.64-7.82 (1H, m), 8.52 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.44 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]

実施例278

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-シアノ-ピリミジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例276で得られた5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジ

ン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール、及び5-ブロモ-2-シアノピリジンを用いて、実施例277と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.01-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.55-7.77 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.47 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例279

5-(2-フルオロフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例276で得られた5-(2-フルオロフェノキシ)-6-ヒドロキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール21mgのN-メチルピロリジノン1mL溶液に、5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジン16mg、炭酸セシウム50mg、及び酸化銅(I)10mgを加えた後、反応液を130度にて5時間攪拌した。沈殿物を濾別した後、溶液を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物3.3mgを褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 6.70-7.84 (6H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.49 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]

実施例280

5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-フルオロ-2-ピラジン-2-イル-6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
(工程1)

2,3-ジフルオロ-1-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-4-ニトロベンゼンの合成

2,3,4-トリフルオロ-ニトロベンゼン135mgのN-メチルピロリジノン3mL溶液に、6-メタンスルホニルピリジン-3-オール112mg、及び炭酸カリウム100mgを加え、反応液を50度にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物40mgを得た。

(工程2)

N-(2,3-ジフルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-6-ニトロフェニル)ピラジンカルボキサミドの合成

2,3-ジフルオロ-1-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-4-ニトロベンゼン22mgのメタノール3mL溶液に、ヒドラジン-水和物0.2mL及び展開ラネニッケル触媒約0.01gを加え、反応液を室温で15分間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物を得た。得られた粗生成物のピリジン1mL溶液に、ピラジン-2-カルボン酸12mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩25mgを加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。粗生成物のト

リフルオロ酢酸2m1溶液に、発煙硝酸0.1m1を加え、反応液を45度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（Kiesel gel TM60F254、Art5744（メルク社製）、クロロホルム／メタノール=20/1）にて精製し、表題化合物8.6mgを得た。

(工程3)

5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-フルオロ-2-ピラジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

N-(2,3-ジフルオロ-4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-6-ニトロフェニル)ピラジンカルボキサミド8.6mgのN-メチルピロリジノン0.5m1溶液に、2,6-ジフルオロフェノール8mg及び炭酸カリウム8mgを加え、反応液を90度で15分間攪拌した後、塩化スズ（II）二水和物75mgを加え、反応液を90度にて一終夜攪拌した。さらにp-トルエンスルホン酸3mgを加え、反応液を90度で2時間攪拌した。沈殿物を濾別した後、溶液を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC（YMC社製）移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物4.7mgを褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.93-6.99 (2H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.80 (1H, s), 9.56 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 514 [M+H]

実施例281

5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-7-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾール
(工程1)

2,3-ジフルオロ-1-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼンの合成

2,3,4-トリフルオロニトロベンゼン500mgのN-メチルピロリジノン13m1溶液に、2,6-ジフルオロフェノール470mg、及びテトラブチルアンモニウムプロミド1.5gを加え、反応液を130度にて一終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、表題化合物557mgを得た。

(工程2)

5-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-7-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ベンズイミダゾールの製造

2,3-ジフルオロ-1-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼン、及び参考例4で得られた6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例280（工程2）、（工程3）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.41 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.99 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31-8.37 (1H, m), 8.5

9 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 70 - 8. 76 (1H, m)
 ESI-MS (m/e) : 527 [M+H]

実施例 282

5-(ピリジン-2-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール

実施例 15 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 09 (3H, s), 6. 81 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 02 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 02 - 7. 07 (1H, m), 7. 49 - 7. 54 (1H, m), 7. 55 (1H, s), 7. 63 (1H, s), 7. 71 - 7. 77 (1H, m), 7. 83 (2H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 98 - 8. 03 (2H, m), 8. 31 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 76 (1H, d, J = 4. 3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 459 [M+H]

実施例 283

5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 15 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 2-ジフルオロメトキシピリジン-3-オールを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3. 10 (3H, s), 7. 05 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 13 - 7. 20 (1H, m), 7. 33 - 7. 70 (4H, m), 7. 48 (1H, t, J = 7. 2. 8 Hz), 7. 87 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 92 (1H, d, J = 4. 5 Hz), 8. 01 (1H, t, J = 7. 4 Hz), 8. 32 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 77 (1H, b r s)

ESI-MS (m/e) : 525 [M+H]

実施例 284

5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 15 で得られた 5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び 1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-オールを用いて、実施例 15 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 3. 04 (3H, s), 3. 56 (3H, s), 6. 06 (1H, t d, J = 7. 0, 2. 7 Hz), 6. 84 (1/2H, d, J = 7. 4 Hz), 6. 88 (1/2H, dd, J = 7. 4, 1. 8 Hz), 7. 05 - 7. 15 (3H, m), 7. 20 (1/2H, s), 7. 28 (1/2H, d, J = 1. 2 Hz), 7. 38 (1H, dd, J = 6. 6, 4. 7 Hz), 7. 46 (1/2H, s), 7. 60 (1/2H, s), 7. 80 - 7. 90 (3H, m), 8. 36 (1H, t, J = 7. 2 Hz), 8. 62 (1H, d, J = 4. 4 Hz)

ESI-MS (m/e) : 489 [M+H]

実施例 285

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
 (工程1)

5-フルオロ-4-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを用いて、実施例15と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

(工程2)

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

5-フルオロ-4-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オールを用いて、実施例15と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.06-7.15 (1H, m), 7.30-7.70 (4H, m), 7.46 (1H, t, J = 72.9 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.99 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.74 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 539 [M+H]

実施例286

5-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例285(工程2)で得られた4-(2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イルオキシ)-5-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例222と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.27 and 1.28 (total 3H, each t, J = 7.4 Hz), 3.09 and 3.10 (total 2H, each q, J = 7.4 Hz), 6.98 and 6.99 (total 2H, each d, J = 9.0 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.23 and 7.42 (total 1H, each s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.36 and 7.37 (total 1H, each t, J = 73.0 Hz), 7.52 and 7.73 (total 1H, each s), 7.80 and 7.81 (total 2H, each d, J = 9.0 Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.58-8.63 (1H, m), 8.68 and 8.69 (total 1H, each d, J = 2.4 Hz), 9.61 and 9.63 (total 1H, each d, J = 1.5 Hz)

ESI-MS (m/e) : 540 [M+H]

実施例287

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例285(工程1)で得られた4-フルオロ-5-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2,4-ジフルオロフェノールを用いて、実施例285と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.19 (2

H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 89 - 6. 95 (1H, m), 7. 01 - 7. 12 (2H, m), 7. 11 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 23 - 7. 67 (3H, m), 7. 84 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 99 (1H, t, J = 7. 4 Hz), 8. 29 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 8. 75 (1H, br s)
ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例288

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 09 (6H, s), 3. 87 (3H, s), 6. 69 (1H, s), 6. 74 (1H, s), 6. 79 - 6. 89 (2H, m), 7. 07 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 16 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 42 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 53 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 64 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 17 (1H, d, J = 7. 4 Hz)
ESI-MS (m/e) : 471 [M+H]

実施例289

4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-6-(4-ジメチルカルバモイルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
ピリジン-2-チオール及び4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミドを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

¹ HNMR (CDCl₃) δ : 3. 05 (3H, s), 3. 09 (3H, s), 6. 90 - 7. 08 (4H, m), 7. 30 - 7. 65 (6H, m), 7. 85 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 8. 37 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 45 (1H, d, J = 3. 9 Hz), 8. 62 (1H, d, J = 4. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]

実施例290

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
2, 6-ジフルオロフェノール、及び4-メタンスルホニルフェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 3. 22 (3H, s), 6. 25 (1H, s), 7. 16 - 7. 24 (3H, m), 7. 49 - 7. 54 (1H, m), 7. 60 - 7. 66 (1H, m), 7. 70 - 7. 78 (1H, m), 7. 95 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 02 (1H, m), 8. 40 (1H, d, J = 4. 7 Hz), 8. 70 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 78 (1H, d, J = 2. 3 Hz)
ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例291

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-メタンスルホニルフェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3.10 (3H, s), 3.63 (3H, s), 6.35 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.39 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.42 - 7.52 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 6.8, 1.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 - 8.00 (1H, m), 8.28 - 8.38 (1H, m), 8.71 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 489 [M+H]

実施例 292

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,6-ジフルオロフェノール、及び参考例3で得られた6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3.22 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 - 7.40 (1H, m), 7.54 - 7.58 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.79 (1H, s), 9.56 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

実施例 293

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例292で得られた3-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例221(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3.32 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.19 - 7.26 (3H, m), 7.34 - 7.42 (1H, m), 7.56 - 7.63 (2H, m), 8.05 - 8.11 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 294

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,6-ジフルオロフェノール、及び参考例4で得られた6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例78と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.38 (1H, s), 7.10 - 7.25 (3H, m), 7.32 - 7.40 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.79 (1H, s), 9.56 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例 295

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-

-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例 294 で得られた 3-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1,2-ジアミンを用いて、実施例 221(工程 6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.44 (1H, s), 7.18-7.25 (3H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, d, J = 4.7 Hz)

E SI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例 296

4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロ-ピリジン-3-オール、及び 6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 78 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.23 (3H, s), 6.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.8, 5.5 Hz), 7.59-7.61 (1H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 7.84-7.85 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.70-8.74 (1H, m), 8.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.86 (1H, s)

E SI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 297、298

4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール及び 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロ-ピリジン-3-オール、及び 6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例 124 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

4-(2-フルオロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (CD₃OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.84-7.85 (1H, m), 8.02 (1H, td, J = 7.8, 1.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 4.7 Hz)

E SI-MS (m/e) : 492 [M+H]

6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 3.25 (3H, s), 6.61-6.62 (2H,

m) , 6. 97-7. 00 (2H, m) , 7. 63-7. 67 (2H, m) , 8. 02-8. 11 (4H, m) , 8. 56 (1H, d, J=2. 3Hz) , 8. 74 (1H, d, J=4. 7Hz) , 10. 33 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例299

4-(2-フルオロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロピリジン-3-オール、及び4-メタンスルホニルフェノールを順次用いて、実施例77と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 3. 13 (3H, s) , 6. 67 (1H, d, J=2. 0Hz) , 7. 21-7. 25 (2H, m) , 7. 35-7. 39 (2H, m) , 7. 60-7. 63 (1H, m) , 7. 77-7. 82 (1H, m) , 7. 95-7. 97 (2H, m) , 8. 00-8. 09 (2H, m) , 8. 36 (1H, d, J=8. 2Hz) , 8. 83 (1H, d, J=4. 7Hz)

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例300

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

5-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-エタンスルホニルフェノールを順次用いて、実施例77(工程1)乃至(工程4)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程2)

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程1)で得られた5-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例229(工程2)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1. 24 (3H, t, J=7. 4Hz) , 3. 21 (2H, q, J=7. 4Hz) , 3. 65 (3H, s) , 6. 37 (1H, t, J=7. 2Hz) , 6. 42 (1H, s) , 7. 09 (1H, s) , 7. 20 (2H, d, J=8. 8Hz) , 7. 37 (1H, d, J=6. 6Hz) , 7. 46-7. 54 (1H, m) , 7. 55 (1H, d, J=6. 0Hz) , 7. 88 (2H, d, J=8. 8Hz) , 7. 94-8. 02 (1H, m) , 8. 36 (1H, d, J=7. 6Hz) , 8. 73 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

実施例301

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-(プロパン-2-スルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-(プロパン-2-スルホニル)ーフェノールを順次用いて、実施例300と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 27 (6 H, d, J = 6. 8 Hz), 3. 27-3. 38 (1 H, m), 3. 65 (3 H, s), 6. 37 (1 H, t, J = 7. 4 Hz), 6. 42 (1 H, s), 7. 10 (1 H, s), 7. 20 (2 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 35-7. 45 (1 H, m), 7. 47-7. 54 (1 H, m), 7. 55 (1 H, d, J = 6. 8 Hz), 7. 85 (2 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 27-8. 03 (1 H, m), 8. 30-8. 40 (1 H, m), 8. 74 (1 H, s)
ESI-MS (m/e) : 517 [M+H]

実施例302

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例294で得られた3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒドを用いて、実施例227と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3 H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 37 (2 H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 28-6. 32 (1 H, m), 7. 09 (1 H, s), 7. 19 (2 H, t, J = 8. 2 Hz), 7. 34 (1 H, s), 7. 52 (1 H, t, J = 4. 5 Hz), 7. 83 (1 H, s), 8. 04 (1 H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 46 (1 H, d, J = 2. 7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 498 [M+H]

実施例303

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)ーフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)ーフェノールを順次用いて、実施例300と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 58 (6 H, s), 3. 48 (3 H, s), 6. 21 (1 H, t, J = 7. 1 Hz), 6. 31 (1 H, s), 6. 91 (1 H, s), 7. 16 (2 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 30 (1 H, d, J = 6. 4 Hz), 7. 52 (1 H, dd, J = 7. 5, 5. 7 Hz), 7. 60 (1 H, d, J = 5. 1 Hz), 7. 71 (2 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 99 (1 H, td, J = 7. 8, 1. 6 Hz), 8. 27 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 73 (1 H, d, J = 4. 6 Hz)
ESI-MS (m/e) : 518 [M+H]

実施例304

4-(2-クロロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

(工程1)

3-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンの合成

2-クロロフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例77(工程1)乃至(工程4)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色油状物質として得た。

(工程2)

4-(2-クロロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの製造

(工程1) 得られた3-(2-クロロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例230と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 3. 39 (2H, q, J = 6. 9 Hz), 6. 28 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 10-7. 20 (1H, m), 7. 28-7. 31 (2H, m), 7. 39-7. 43 (1H, m), 7. 57 (2H, t d, J = 8. 3, 4. 2 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 48 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 72 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 79-8. 80 (1H, m), 9. 58 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例305

4-(2-フルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-フルオロフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例304と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 39 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 40 (1H, s), 7. 10-7. 20 (1H, m), 7. 28-7. 34 (4H, m), 7. 57 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 7 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 48 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 72 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 79-8. 80 (1H, m), 9. 56 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例306

4-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-トリフルオロメチルフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例304と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 25 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 3. 40 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 6. 50 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 24 (2H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 38 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 59 (1H, dd, J = 8. 6, 2. 7 Hz), 7. 64 (1H, t, J = 7. 6 Hz), 7. 81 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 06 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 8. 50 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 71 (1H, d, J = 2. 3 Hz), 8. 78-8. 79 (1H, m), 9. 54-9. 55 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 542 [M+H]

実施例307

4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3-イルオキシ)-6-(4-シクロプロパンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、及び4-シクロプロパンスルホニル-フェノールを順次用いて、実施例300と同様の方法、これに準じた方法又はこ

れらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 01–1. 15 (4H, m), 2. 81–2. 90 (1H, m), 3. 51 (3H, s), 6. 24 (1H, t, J=7. 0 Hz), 6. 35 (1H, d, J=2. 0 Hz), 6. 95 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 18 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 33 (1H, dd, J=7. 5, 1. 8 Hz), 7. 53–7. 57 (1H, m), 7. 63 (1H, dd, J=6. 8, 1. 8 Hz), 7. 87 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 02 (1H, td, J=7. 8, 1. 8 Hz), 8. 31 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 75 (1H, d, J=4. 1 Hz)
ESI-MS (m/e) : 515 [M+H]

実施例308

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-(1-メチルピラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例294で得られた3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1H-1-メチルピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3. 41 (2H, q, J=7. 4 Hz), 4. 12 (3H, s), 6. 61 (1H, s), 7. 19 (1H, d, J=2. 3 Hz), 7. 22 (1H, s), 7. 25 (2H, dd, J=5. 6, 2. 3 Hz), 7. 37–7. 43 (1H, m), 7. 62 (1H, dd, J=8. 6, 2. 7 Hz), 7. 93 (1H, d, J=2. 3 Hz), 8. 08–8. 09 (1H, m), 8. 51 (1H, d, J=2. 3 Hz)
ESI-MS (m/e) : 512 [M+H]

実施例309

4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

3-トリフルオロメチルフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例304と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 25 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3. 39 (2H, q, J=7. 4 Hz), 6. 39 (1H, s), 7. 25–7. 37 (5H, m), 7. 57 (1H, dd, J=4. 3, 2. 2 Hz), 8. 06 (1H, d, J=8. 6 Hz), 8. 48 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 72 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 79 (1H, s), 9. 56 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 542 [M+H]

実施例310

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

4-トリフルオロメチルフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例304と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 26 (3H, t, J=7. 4 Hz), 3. 40 (2H, q, J=7. 4 Hz), 6. 80 (1H, s), 7. 32 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 66–7. 64 (1H, m), 7. 72 (2H, d, J=8. 6 Hz), 8. 08 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 54–8. 56 (1H, m), 8. 70–8. 73 (1H, m), 8. 78 (1H, s), 9. 50 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 542 [M+H]

実施例311

4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,3-ジフルオロフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例304と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.12-7.18 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.6, 0.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.79 (1H, dd, J = 2.7, 1.4 Hz), 9.53 (1H, d, J = 1.6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例312

4-(2-シアノフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2-シアノフェノール、及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例300と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 3.23 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.62-7.67 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.04-8.11 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, d, J = 4.7 Hz)

ESI-MS (m/e) : 499 [M+H]

実施例313

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2,4-ジフルオロフェノール、及び6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例300と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.11 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.39 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.37-7.39 (1H, m), 7.46-7.59 (3H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 4.3 Hz)

ESI-MS (m/e) : 509 [M+H]

実施例314

4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

ピリジン-2-チオール及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例300と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDC13) δ : 3.22 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.10 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7

. 37-7. 41 (1H, m), 7. 43 (1H, dd, J=8. 8, 2. 8Hz), 7. 52 (1H, td, J=7. 8, 2. 2Hz), 7. 64 (1H, d, J=2. 1Hz), 7. 88 (1H, td, J=7. 8, 1. 8Hz), 8. 03 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 39 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 45 (1H, dd, J=4. 9, 1. 0Hz), 8. 51 (1H, d, J=2. 3Hz), 8. 64 (1H, d, J=4. 1Hz)

E S I - M S (m/e) : 476 [M+H]

実施例315

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

2, 6-ジフルオロフェノール、6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オール、及びピラジン-2-カルボン酸を順次用いて、実施例140と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1. 30 and 1. 32 (total 3H, each t, J=7. 4Hz), 3. 38 and 3. 40 (total 2H, each q, J=7. 4Hz), 6. 96-7. 03 (2H, m), 7. 10-7. 20 (1H, m), 7. 14 and 7. 52 (total 1H, each d, J=6. 0Hz), 7. 34 and 7. 38 (total 1H, each dd, J=8. 6, 2. 8Hz), 8. 03 and 8. 06 (total 1H, each d, J=8. 6Hz), 8. 48 and 8. 52 (total 1H, each d, J=2. 8Hz), 8. 55-8. 72 (2H, m), 9. 38 and 9. 62 (total 1H, each d, J=1. 5Hz)

E S I - M S (m/e) : 528 [M+H]

実施例316

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例315で得られた3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-4-フルオロ-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミンを用いて、実施例221(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1. 30 (3H, t, J=7. 4Hz), 3. 38 (2H, q, J=7. 4Hz), 6. 94-7. 01 (2H, m), 7. 04-7. 50 (4H, m), 7. 79-7. 95 (1H, m), 7. 99-8. 07 (1H, m), 8. 23 and 8. 37 (total 1H, each d, J=7. 0Hz), 8. 48 (1H, s), 8. 60-8. 68 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 527 [M+H]

実施例317

4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例315で得られた3-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-4-フルオロ-5-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-ベンゼン-1, 2-ジアミン、及び1H-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例228と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1. 23 (3H, t, J=7. 4Hz), 3. 38 (2H, q, J=7. 4Hz), 4. 02 (3H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 01-7. 12 (2H, m), 7. 14-7. 23 (1H, m), 7. 29 (1H, d, J=5.

4 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.50 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 530 [M+H]

実施例318

4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロー-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール
2,6-ジフルオロフェノール及び6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オールを順次用いて、実施例316と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (3H, s), 6.98 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.05-7.50 (4H, m), 7.80-7.93 (1H, m), 8.03 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.23 and 8.37 (total 1H, each d, J=8.4 Hz), 8.47 (1H, s), 8.61 and 8.67 (total 1H, each s)
ESI-MS (m/e) : 513 [M+H]

実施例319

1-(2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン
4-ブロモフェネチル-アルコールを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.05-2.90 (10H, m), 3.00-4.45 (4H, m), 5.20-5.45 (1H, m), 6.80-7.70 (7H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.20-8.45 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 443 [M+H]

実施例320

1-(2-(6-(4-(5-メチル-(1,3,4)オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

2-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-(1,3,4)-オキサジアゾールを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.40-2.80 (10H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.10-5.50 (1H, m), 6.90-7.60 (5H, m), 7.82-8.10 (3H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例321

1-(2-(6-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルオキサゾールを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.66-2.66 (10H, m), 3.53-3.94 (2H, m), 5.21-5.57 (1H, m), 6.93-7.92 (9H, m), 8

. 30-8. 69 (2H, m), 10. 61-10. 97 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 480 [M+H]

実施例322

2-ヒドロキシ-1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-1-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例188で得られた5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーBを用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 84-2. 16 (3H, m), 2. 24-2. 43 (1H, m), 3. 12 and 3. 14 (total 3H, each s), 3. 49-4. 24 (4H, m), 5. 17-5. 38 (1H, m), 7. 20-7. 58 (5H, m), 7. 93-8. 04 (3H, m), 8. 26-8. 30 (1H, m), 8. 73 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例323、324

1-(2-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(2-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-クロロ-2-エタンスルホニルピリジンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物をそれぞれ得た。

1-(2-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 00-1. 34 (3H, m), 1. 44-2. 41 (7H, m), 3. 11-3. 89 (4H, m), 5. 05-5. 47 (1H, m), 6. 73-8. 72 (9H, m), 10. 89-11. 47 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

1-(2-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 51-2. 33 (7H, m), 3. 41-3. 90 (2H, m), 5. 03-5. 45 (1H, m), 6. 79-8. 67 (9H, m), 10. 80-11. 00 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 434 [M+H]

実施例325

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール (エナンチオマーA及びエナンチオマーB)
(工程1)

2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

実施例 187（工程 6）で得られた 1-(2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)フェニル)-ピロリジン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン 5.3 mg のピリジン 1 ml 溶液に、ピラジン-2-カルボン酸 1.4.5 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 2.7.0 mg を順次加え、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。反応液を、飽和食塩水にて希釈、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をトルエン 1 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 9.9 mg を加え、反応液を 120 度にて 6 時間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgele 1TM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 9/1) にて精製し、表題化合物 4.0.0 mg を油状物質として得た。

(工程 2)

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成
2,2,2-トリフルオロエタノン-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 4.0 mg をメタノール 1.6 ml と水 0.4 ml の混合溶液に溶解し、炭酸カリウム 5.5 mg を加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgele 1TM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 90/10/1) にて精製し、表題化合物 9.3 mg を油状物質として得た。

(工程 3)

5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール A、B の製造
5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 7.2 mg を光学分割用カラム (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 20/80/0.1、流速：1.0 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマー A (保持時間：21.5 min) 2.7 mg、エナンチオマー B (保持時間：25.3 min) 2.7 mg をそれぞれ黄色油状物質として得た。

実施例 326

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 325 で得られた 5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマー A を用いて、実施例 189 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.42 (7 H, m), 3.00-3.09 (3 H, m), 3.57-3.90 (2 H, m), 5.10-5.43 (1 H, m), 7.02-8.00 (6 H, m), 8.57-8.73 (2 H, m), 9.55-9.48 (1 H, m)

ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例 327

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン

実施例325で得られた5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーBを用いて、実施例189と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.42 (7H, m), 3.00-3.11 (3H, m), 3.55-3.91 (2H, m), 5.13-5.42 (1H, m), 7.06-8.00 (6H, m), 8.57-8.70 (2H, m), 9.54-9.67 (1H, m), 10.40-11.00 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例328

1-(2-(6-(6-(プロパン-2-スルホニル) -ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン

5-クロロ-2-(プロパン-2-スルホニル) -ピリジンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.11-1.40 (6H, m), 1.55-2.43 (7H, m), 3.54-3.89 (3H, m), 5.11-5.48 (1H, m), 6.67-8.72 (9H, m), 11.00-11.69 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]

実施例329

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -3-フェニル-プロパン-1-オン

3-フェニル-プロピオン酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.10-3.10 (11H, m), 3.40-4.00 (2H, m), 4.90-5.30 (1H, m), 6.80-8.00 (13H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, m), 10.50-11.20 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 567 [M+H]

実施例330

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタンチオン

実施例188で得られた5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーB 2.0 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、エチルジチオアセテート 0.010 ml を加えて、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物 8.3 mg を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.80 (7H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.60-4.40 (2H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.00-7.60 (5H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.30-8.50 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 331

2-フルオロ-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

フルオロ酢酸ナトリウムを用いて、実施例 193 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.67-2.40 (4H, m), 3.00-3.13 (3H, m), 3.51-4.00 (2H, m), 4.48-5.06 (2H, m), 5.18-5.46 (1H, m), 7.02-7.69 (5H, m), 7.80-7.98 (3H, m), 8.34-8.44 (1H, m), 8.53-8.70 (1H, m), 10.82-11.12 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 332

1-(2-(2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程 1)

4-ブロモ-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミンの合成

4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン 6.4 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、4-メタンスルホニルフェノール 5.2 g、炭酸カリウム 5.7 g を順次加え、反応液を 120 度にて 3 時間攪拌した。反応液に水 200 ml を加え、析出した固体を濾取および乾燥し、表題化合物 10.3 g を褐色固体として得た。

(工程 2)

2-(4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ニトロフェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

4-ブロモ-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン 10.3 g のジメトキシエタン 100 ml 溶液に、1-(t-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボロン酸 7.9 g、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム 1.8 g、飽和炭酸ナトリウム水溶液 50 ml 及び水 50 ml を順次加え、反応液を窒素雰囲気下、80 度にて 1 時間攪拌した。冷却後、反応液をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて希釀、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/1）により精製し、表題化合物 12.0 g を褐色油状物質として得た。

(工程 3)

2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(4-アミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-ニトロフェニル)-ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12 g の 2-プロパノール 200 ml 溶液に、水 20 ml、5% 白金-炭素触媒 4 g を加え、反応液を 50 kgf/cm² の水素圧雰囲気下、70 度にて 2 日間攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール = 50/1）により精製し、表題化合物 4.7 g を暗褐色油状物質として得た。

(工程 4)

2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールの合成

2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 500 mg のピリジン 10 ml 溶液に、5-ブロモピリジン-2-カルボン酸 220 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 260 mg を順次加え、反応液を室温にて12時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 800 mg をトリフルオロ酢酸 10 ml に溶解し、反応液を3時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて塩基性とした後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 50/1/0.1）により精製し、表題化合物 320 mg を無色油状物質として得た。

(工程5)

1-(2-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール 220 mg のピリジン 2 ml 溶液に、無水酢酸 0.050 ml を加え、反応液を室温にて30分攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 50/1/0.1）にて精製し、表題化合物 250 mg を淡褐色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.40 (7H, m), 2.90-3.15 (3H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 5.05-5.50 (1H, m), 6.80-7.80 (4H, m), 7.80-8.05 (3H, m), 8.20-8.35 (1H, m), 8.60-8.80 (1H, m), 10.50-11.05 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 555, 557 [M+H]

実施例333

1-(2-(2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル、及び6-フルオロピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例332（工程4）、（工程5）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.40 (7H, m), 2.98-3.11 (3H, m), 3.57-3.90 (2H, m), 5.07-5.51 (1H, m), 6.81-8.32 (9H, m), 10.64-11.36 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例334

1-(2-(2-ピリジン-2-イル-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イルオキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.89 and 2.14 (total 3H, eac

h s), 1. 90-2. 20 (3H, m), 2. 24-2. 50 (1H, m), 3. 6
 3-3. 99 (2H, m), 5. 26-5. 40 (1H, m), 7. 34-7. 63 (4
 H, m), 7. 80-7. 86 (1H, m), 7. 94-8. 02 (1H, m), 8. 2
 9-8. 37 (1H, m), 8. 58-8. 59 (1H, m), 8. 73-8. 78 (1
 H, m)

E S I - M S (m/e) : 468 [M+H]

実施例335

1-(2-(4, 5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン A、B

実施例146（工程8）で得られた、1-(2-(4, 5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 2. 2 g を光学分割用カラム (C H I R A L P A K A S 2 cmφ × 25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相：ヘキサン／エタノール 30/70、流速：1.5 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA（保持時間：11. 43 min) 860 mg、エナンチオマーB（保持時間：16. 32 min) 860 mgをそれぞれ黒色固体として得た。

実施例336

1-(2-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン A

実施例335で得られた1-(2-(4, 5-ジアミノ-2-ベンジルオキシフェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンのエナンチオマーAおよび5-クロロ-2-メタンスルホニル-ピリジンを用いて、実施例146（工程9）乃至（工程12）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (C D C 13) δ : 1. 80-2. 42 (7H, m), 3. 16-3. 27 (3H, m), 3. 57-3. 91 (2H, m), 5. 14-5. 34 (1H, m), 7. 04-8. 10 (6H, m), 8. 31-8. 70 (3H, m), 10. 59-10. 94 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 478 [M+H]

実施例337

(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル-メタノン

実施例188で得られた5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーB、及びピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (C D C 13) δ : 1. 60-2. 45 (4H, m), 2. 91-3. 09 (3H, m), 3. 71-4. 30 (2H, m), 5. 44-5. 60 and 5. 91-6. 03 (total 1H, each m), 6. 77-7. 93 (11H, m), 8. 10-8. 66 (3H, m), 10. 82-11. 00 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 540 [M+H]

実施例338

(2-フルオロフェニル)-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-メタノン

実施例188で得られた5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-

－イル－6－ピロリジン－2－イル－1H－ベンズイミダゾールのエナンチオマーB、及び2－フルオロ安息香酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 80 - 2. 51 (4H, m), 2. 90 - 3. 08 (3H, m), 3. 40 - 4. 08 (2H, m), 4. 91 - 5. 02 and 5. 46 - 5. 60 (total 1H, each m), 6. 55 - 8. 69 (15H, m)
ESI-MS (m/e) : 557 [M+H]

実施例339

1 - (2 - (6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

実施例335で得られた1 - (2 - (4, 5 - ジアミノ - 2 - ベンジルオキシフェニル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンのエナンチオマーBを用いて、実施例336と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 80 - 2. 40 (7H, m), 3. 14 - 3. 25 (3H, m), 3. 57 - 3. 90 (2H, m), 5. 13 - 5. 34 (1H, m), 7. 04 - 8. 10 (6H, m), 8. 30 - 8. 69 (3H, m), 10. 63 - 10. 93 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例340

5 - (6 - (1 - アセチル - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イルオキシ) - ピリジン - 2 - カルボニトリル

実施例339で得られた1 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンおよび2 - シアノ - 5 - ブロモ - ピリジンを用いて、実施例146（工程11）、（工程12）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 53 - 2. 42 (7H, m), 3. 40 - 3. 50 (2H, m), 5. 07 - 5. 29 (1H, m), 7. 00 - 7. 94 (6H, m), 8. 28 - 8. 68 (3H, m), 11. 00 - 11. 52 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 425 [M+H]

実施例341

(2 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニル - フエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - メチル - カルバミン酸 t - ブチルエステル

実施例188で得られた5 - (4 - メタンスルホニル - フエノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピロリジン - 2 - イル - 1H - ベンズイミダゾールのエナンチオマーB、およびN - t - ブトキシカルボニル - グリシンを用いて、実施例196と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 20 - 1. 69 (16H, m), 2. 76 - 3. 12 (7H, m), 5. 15 - 5. 26 (1H, m), 7. 00 - 7. 44 (5H, m), 7. 76 - 8. 00 (4H, m), 8. 28 - 8. 40 (1H, m), 8. 58 - 8. 73 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 606 [M+H]

実施例342

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルアミノ - エタノン

実施例341で得られた(2 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - ピリジン - 2 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - メチルカルバミン酸 t - ブチルエステルを用いて、実施例196と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 60 - 1. 97 (4H, m), 2. 20 - 2. 46 (3H, m), 2. 94 - 3. 08 (5H, m), 3. 19 - 3. 90 (2H, m), 5. 15 - 5. 43 (1H, m), 7. 08 - 7. 65 (5H, m), 7. 87 - 7. 94 (3H, m), 8. 36 - 8. 38 (1H, m), 8. 64 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]

実施例343

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン
(工程1)

2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成

実施例332(工程3)で得られた2 - (4, 5 - ジアミノ - 2 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - フェニル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル49. 0mgのN, N - ジメチルホルムアミド1m1溶液に、1H - ピラゾール - 3 - カルボキサルデヒド10. 0mgを加え、反応液を90度で一終夜攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム / メタノール = 9 / 1) にて精製し、表題化合物49. 2mgを褐色固体として得た。

(工程2)

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノンの製造

2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル49. 2mgを4N塩酸 - ジオキサン1m1に溶解し、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣のピリジン溶液2m1に、無水酢酸0. 012m1を加え、30分間室温にて攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TTM 60F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム / メタノール = 9 / 1) にて精製し、表題化合物14. 4mgを褐色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 53 - 2. 38 (7H, m), 2. 97 - 3. 10 (3H, s), 3. 39 - 3. 99 (2H, m), 5. 06 - 5. 31 (1H, m), 6. 80 - 8. 04 (8H, m)

ESI-MS (m/e) : 466 [M+H]

実施例344

1 - (2 - (6 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

実施例332（工程3）で得られた2-(4,5-ジアミノ-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル、及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例332（工程4）、（工程5）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.37 (7H, m), 2.98-3.11 (3H, m), 3.52-4.02 (5H, m), 5.04-5.43 (1H, m), 6.74-7.67 (6H, m), 7.79-7.97 (2H, m), 10.38-11.00 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 480 [M+H]

実施例345

1-(2-(2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例344と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.50 (7H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.50-4.00 (2H, m), 5.00-5.50 (1H, m), 6.80-8.10 (7H, m), 8.20-8.60 (2H, m), 10.50-11.20 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例346

(1-アミノ-シクロプロピル)-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-メタノン

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸を用いて、実施例193と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0.80-1.10 (4H, m), 1.88-2.17 (3H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.12 (3H, s), 4.06 (2H, br s), 5.21 (1H, br s), 7.18-7.54 (5H, m), 7.91-7.99 (3H, m), 8.27 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.73 (1H, d, J=4.3 Hz)

E SI-MS (m/e) : 518 [M+H]

実施例347

5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピラジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-カルボニトリル

実施例335で得られた1-(2-(4,5-ジアミノ-2-ベンジルオキシ-フェニル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンのエナンチオマーBおよびピラジン-2-カルボキサルデヒドを用いて、実施146（工程9）乃至（工程12）および実施例340と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.67-2.47 (7H, m), 3.60-3.92 (2H, m), 5.11-5.35 (1H, m), 7.00-7.77 (4H, m), 8.47-8.73 (3H, m), 9.52-9.68 (1H, m), 10.88-11.94 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 426 [M+H]

実施例 348

1-(2-(2-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例333と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.05-2.40 (7H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.60-4.00 (2H, m), 5.05-5.45 (1H, m), 6.90-7.80 (4H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.05-8.20 (1H, m), 8.40-8.60 (1H, m), 8.80-9.00 (1H, m), 10.40-10.80 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 502 [M+H]

実施例 349

1-(2-(2-(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例333と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.67-2.40 (7H, m), 3.00-3.13 (3H, m), 3.54-3.91 (2H, m), 5.10-5.44 (1H, m), 6.79-7.52 (5H, m), 7.64-7.97 (2H, m), 8.36-8.57 (2H, m), 10.75-11.24 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 511 [M+H]

実施例 350

1-(2-(5-エトキシ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-エトキシ-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例333と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.00-3.40 (10H, m), 3.60-4.00 (3H, m), 4.20-5.20 (4H, m), 5.80-6.40 (1H, m), 7.20-9.20 (9H, m), 11.50-12.00 (1H, m)

E S I - M S (m/e) : 521 [M+H]

実施例 351

トランス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程1)

1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-3-ブテン-1-オールの合成

U S 6 2 3 9 1 5 2 に記載されている方法に従って合成した4-ニトロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド2.00gのクロロホルム12mL溶液に、四塩化チタン0.65mLを加え、反応液を室温にて10分間攪拌した後、アリルートリメチルシリラン2.4mL

1を加え、反応液を室温にて20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=3/1）にて精製し、表題化合物1.42gを橙色固体として得た。

（工程2）

N-(1-(2-フルオロー-4-ニトロフェニル)-3-ブテニル)-アセタミドの合成

1-(2-フルオロー-4-ニトロフェニル)-3-ブテン-1-オール4.80mgのクロロホルム10ml溶液に、メタンスルホニルクロリド0.29ml及びトリエチルアミン0.63mlを加えた後、反応液を室温にて15分間攪拌した。反応液を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を淡黄色油状物質として得た。粗生成物のジメチルホルムアミド10ml溶液に、アジ化ナトリウム310mgを加え、反応液を45度にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を褐色油状物質として得た。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン10ml溶液に、トリフェニルホスフィン1.0g及び水2mlを加え、反応液を加熱還流下12時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、有機層を除去した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて、水層を塩基性にした。クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、粗生成物3.80mgを褐色油状物質として得た。粗生成物3.80mgのクロロホルム10ml溶液に、トリエチルアミン0.50ml、無水酢酸0.25ml及び4-ジメチルアミノピリジン2.0mgを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール=50/1）にて精製し、表題化合物4.13mgを褐色油状物質として得た。

（工程3）

1-アセチル-2-(2-フルオロー-4-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジンの合成

N-(1-(2-フルオロー-4-ニトロフェニル)-3-ブテニル)-アセタミド2.00mgのテトラヒドロフラン4ml溶液に、水1ml及びヨウ素6.00mgを加えた後、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。粗生成物のクロロホルム5ml溶液に、トリエチルアミン0.25ml、無水酢酸0.13ml及び4-ジメチルアミノピリジン1.0mgを加え、反応液を室温にて15分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のメタノール5ml溶液に、炭酸カリウム2.0mgを加え、反応液を室温にて15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール=30/1）にて精製し、表題化合物2.30mgを無色固体のジアステレオマー混合物として得た。

（工程4）

1-アセチル-2-(2-フルオロー-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシピロリジンの合成

1-アセチル-2-(2-フルオロー-4-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン1.40mgのピリジン2ml溶液に、無水酢酸0.06mlを加え、反応液を50度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製し、生成物1.50mgを得た。生成物5.7mgのメタノール3ml溶液に、展開ラネーニッケル触媒約5.0mgを加え、反応液を水素雰囲気下、30分間攪拌した後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣のピリジン2ml溶液に、ピリジン-2-カルボン酸3.0mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩5.0mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物9.1mgを黄色油状物質として得た。

(工程5)

トランス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロー-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン及びシス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロー-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジンの合成

(工程4) で得られた1-アセチル-2-(2-フルオロー-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン3.6mgをトリフルオロ酢酸0.5mLに溶解し、発煙硝酸0.1mLを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、表題化合物のジアステレオマー混合物3.0mgを白色固体として得た。さらに、得られたジアステレオマー混合物を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel TM60F254、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1)にて精製し、表題化合物の単一のジアステロマーを、それぞれトランス体2.1mg及びシス体7.6mgの黄色固体として得た。(R_f値：トランス体>シス体)

(工程6)

トランス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

トランス-1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロー-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシ-ピロリジン2.1mgのジメチルホルムアミド0.5mL溶液に、4-メタンスルホニルフェノール1.0mg、及び炭酸セシウム2.0mgを加え、反応液を90度にて1時間攪拌した。塩化スズ(II)二水和物1.00mgを加え、反応液を90度にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物4.0mgを黄色油状物質として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ: 1.50-1.90 (3H, m), 2.10-2.53 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.60-3.90 (2H, m), 5.13-5.26 (2H, m), 7.03-7.65 (5H, m), 7.78-7.87 (3H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.59 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 535 [M+H]

実施例352

トランス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例351で得られたトランス-1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン4.0mgのメタノール2mL溶液に、2.5%ナトリウムメトキシド0.015mLを加え、反応液を室温にて10分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-A S-360-CC(YMC社製)移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物1.0mgを白色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ: 1.48-2.80 (5H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.48-4.10 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.25-5.50 (1H, m), 7.00-7.50 (5H, m), 7.75-8.00 (3H, m), 8.24-8.48 (1H, m), 8.48-8.70 (1H, m), 10.70-11.20 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 353

シスー1ー(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 352 で得られたトランスー1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 1.0 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフロライド 0.02 ml を加え、反応液を室温にて 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgele 1TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール = 15/1) にて精製し、表題化合物 5.2 mg を白色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.92 (3H x 1/2, s), 2.22 (3H x 1/2, s), 2.22-2.80 (2H, m), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.80-4.40 (2H, m), 5.20-5.50 (2H, m), 7.20-7.80 (5H, m), 7.90-8.10 (3H, m), 8.28 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.74 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 354

J-000149123-000S001

シスー1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 351 (工程 5) で得られたシスー1-アセチル-2-(5-ニトロ-2-フルオロ-4-((ピリジン-2-カルボニル)-アミノ)-フェニル)-4-アセトキシピロリジンを用いて、実施例 351 (工程 6) と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.40-1.90 (3H, m), 2.20-2.55 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.62-3.90 (2H, m), 5.12-5.28 (2H, m), 6.98-7.75 (5H, m), 7.78-7.88 (3H, m), 8.11-8.19 (1H, m), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 535 [M+H]

実施例 355

シスー1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

実施例 354 で得られたシスー1-(4-アセトキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例 352 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.00 (3H, m), 2.04-2.75 (2H, m), 3.12-3.16 (3H, m), 3.40-4.00 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.25-5.43 (1H, m), 7.18-7.42 (3H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.62-7.77 (1H, m), 7.90-8.08 (3H, m), 8.24-8.32 (1H, m), 8.75-8.81 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例356

トランス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

シス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンを用いて、実施例353と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.70-2.73 (5H, m), 3.11-3.37 (3H, m), 3.62-4.51 (2H, m), 5.24-5.45 (2H, m), 7.13-7.76 (5H, m), 7.94-8.00 (3H, m), 8.28-8.33 (1H, m), 8.73-8.79 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例357

1-(4-オキソ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

塩化オキザリル0.003mLのクロロホルム1mL溶液に、-50度にてジメチルスルホキシド0.003mLを加え、反応液を同温度にて5分間攪拌した。反応液に、実施例352で得られたトランス-1-(4-ヒドロキシ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン6.7mgのクロロホルム1mL溶液を加えた後、反応液を-50度にて15分間攪拌した。トリエチルアミン0.02mLを加え、反応液を室温にて5分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-A S-360-C C (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、表題化合物4.2mgを白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.03 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.16 (3H, s), 4.09-4.22 (2H, m), 5.70-5.77 (1H, m), 7.05-7.80 (5H, m), 7.94-8.01 (3H, m), 8.24-8.32 (1H, m), 8.72-8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 491 [M+H]

実施例358

1-(4,4-ジフルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

(工程1)

1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジンの合成

塩化オキザリル0.035mLのクロロホルム3mL溶液に、-50度にてジメチルスルホキシド0.035mLを加え、反応液を同温度にて5分間攪拌した。反応液に、実施例351(工程3)で得られた1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン40mgのクロロホルム2mL溶液を加えた後、反応液を-50度にて10分間攪拌した。トリエチルアミン0.10mLを加え、反応液を室温にて5分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた

残渣のクロロホルム 1 m l 溶液に、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフロライド 0. 06 m l を加え、反応液を 70 度にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1）にて精製し、表題化合物 3.2 mgを得た。

（工程 2）

1-(4,4-ジフルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

（工程 1）で得られた 1-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジンを用いて、実施例 351（工程 4）～（工程 6）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 2.03 (3H x 1/2, s), 2.05 (3H x 1/2, s), 2.50-2.63 (1H, m), 2.85-3.15 (1H, m), 3.14 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.95-4.25 (2H, m), 5.44-5.58 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.94-8.04 (3H, m), 8.26-8.32 (1H, m), 8.72-8.77 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 513 [M+H]

実施例 359

J-150172-000S001, J-150173-000S001

シス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン（エナンチオマーA及びエナンチオマーB）

実施例 353 で得られたラセミ体のシス-1-(4-フルオロ-2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン 4.5 mg を、光学分割用カラム (CHIRALPAK AD-H 2 cmφ × 25 cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相：ヘキサン/2-プロパノール 30/70、流速：1.0 ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA（保持時間：1.8 min）1.4 mg、エナンチオマーB（保持時間：2.2 min）1.1 mg をそれぞれ白色固体として得た。

エナンチオマー(A)

E SI-MS (m/e) : 495 [M+H]

エナンチオマー(B)

E SI-MS (m/e) : 495 [M+H]

実施例 360

6-(6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ニコチン酸メチルエステル

ピリジン-2,5-ジカルボン酸-5-メチルエステルを用いて、実施例 333 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.20-2.40 (7H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.40-4.00 (2H, m), 3.99 (3H, s), 5.05-5.45 (1H, m), 6.80-7.80 (4H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 8.35-8.60 (2H, m), 9.10-9.30 (1H, m), 10.60-11.30 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 535 [M+H]

実施例361

6-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ニコチン酸

実施例360で得られた6-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ニコチン酸 メチルエステルを用いて、実施例146(工程6)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-2.60 (7H, m), 3.21 (3H, s), 3.60-4.00 (2H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 6.90-7.60 (4H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.30-8.60 (2H, m), 9.20 (1H, s)

E S I-MS (m/e) : 521 [M+H]

実施例362

2-(6-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 ジメチルアミド
(工程1)

2-(6-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニルエステルの合成

実施例188で得られた5-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーB 3.7 mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、トリエチルアミン0.060mL及び塩化-4-ニトロベンゾイル2.1mgを順次加え、反応液を室温で一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物50.4mgを白色固体として得た。

(工程2)

2-(6-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 ジメチルアミドの製造

2-(6-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-2-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニルエステル 20mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、ジメチルアミン(2.0M テトラヒドロフラン溶液)1mLを加え、反応液を封管中、100度にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー (ODS-AS-360-CC (YMC社製) 移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) にて精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物9.0mgを白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.80-1.92 (2H, m), 1.94-2.07 (1H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.80 and 2.85 (total 6H, each brs), 3.12 (3H, s), 3.52-3.58 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 5.19-5.26 (1H, m), 7.16-7.80 (5H, m), 7.91-7.99 (3H, m), 8.27 (1H, d, J=7.6Hz), 8.73 (1H, brs)

E S I-MS (m/e) : 506 [M+H]

実施例363

1-(2-(2-(6-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フエノキシ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ニコチン酸

ルーフェノキシ) -3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン

6-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例333と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.75 – 2.47 (7H, m), 2.97 – 3.26 (4H, m), 3.44 – 3.96 (2H, m), 5.20 – 5.40 (1H, m), 6.60 – 8.05 (10H, m)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例 364

1-(2-(6-(4-フルオロフェニルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル)-3 H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-1-イル) -エタノン
(工程 1)

2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル) -ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

4-ブロモ-3-フルオロフェニルアミン 1 g のジメトキシエタン 10mL 溶液に、1-(t-ブトキシカルボニル) ピロール-2-ボロン酸 1.6 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 200 mg、飽和炭酸ナトリウム水溶液 5 mL 及び水 5 mL を順次加え、反応液を窒素雰囲気下、70度にて3時間攪拌した。冷却後、反応液をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて希釈、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2/1）により精製し、表題化合物 2.2 g を淡褐色固体として得た。

(工程 2)

2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル) -ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの合成

2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル) -ピロール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2.2 g の 2-プロパノール 50 mL 溶液に、水 5 mL、5%白金-炭素触媒 660 mg を加え、50 kgf/cm² の水素圧雰囲気下、50度にて1日攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1/1）にて精製し表題化合物 181 mg を褐色油状物質として得た。

(工程 3)

ピリジン-2-カルボン酸-(4-(1-アセチルピリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル) -アミドの合成

2-(4-アミノ-2-フルオロフェニル) -ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 181 mg のピリジン 2 mL 溶液に、ピリジン-2-カルボン酸 90 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・一塩酸塩 190 mg を順次加え、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣 300 mg に 4 N 塩酸ジオキサン溶液 2 mL を加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を、クロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて塩基性とした後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣のピリジン 1 mL 溶液に、無水酢酸 0.020 mL を加え、反応液を室温にて20分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50/1）にて精製し、表題化合物 250 mg を黄色固体として得た。

(工程 4)

ピリジン-2-カルボン酸-(4-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-アミドの合成

ピリジン-2-カルボン酸-(4-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸3m1溶液に、硝酸カリウムを94mg加え、反応液を室温にて2日間攪拌した。反応液を減圧留去した後、クロロホルムで希釈し、飽和重曹水で塩基性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50/1)にて精製し、表題化合物100mgを淡黄色固体として得た。

(工程5)

1-(2-(6-(4-フルオロフェニルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの製造

ピリジン-2-カルボン酸-(4-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-アミド50mgのN,N-ジメチルホルムアミド1m1溶液に、4-フルオロベンゼンチオール20mg、炭酸カリウム30mgを順次加え、反応液を100度にて2時間攪拌した。反応液に塩化スズ(I I)二水和物30mgを加え、反応液をさらに100度にて3時間攪拌した。冷却後、反応液を飽和重曹水にて希釈し、クロロホルムにて抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物6.7mgを白色固体として得た。

¹H NMR(CDC13) δ: 1.60-2.50(7H, m), 3.60-4.00(2H, m), 5.20-5.80(1H, m), 6.90-7.10(2H, m), 7.15-7.80(5H, m), 7.80-8.00(1H, m), 8.30-8.45(1H, m), 8.55-8.70(1H, m), 10.60-11.20(1H, m)
ESI-MS(m/e): 433 [M+H]

実施例365

1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェニルスルファニル)-2-ピリジン-2-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

4-メタンスルホニルベンゼンチオールを用いて、実施例364(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR(CDC13) δ: 1.40-2.45(7H, m), 2.80-3.20(3H, m), 3.50-4.00(2H, m), 5.20-5.65(1H, m), 7.10-8.25(8H, m), 8.30-8.50(1H, m), 8.50-8.80(1H, m)、10.60-11.40(1H, m)
ESI-MS(m/e): 493 [M+H]

実施例366

N-(5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イル)-アセタミド

(工程1)

1-(2-(6-アミノ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノンの合成

実施例146(工程10)で得られた1-(2-(6-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン55.0mgのピリジン1m1溶液に、5-ブロモ-2-ニトロ-ピリジン53.5mg、炭酸セシウム84.2mg、酸化銅(I I)25mgを加え、反応液を封管中120度にて一終夜攪拌した。冷却後、反応液に

飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水を順次加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノール2m1に溶解し、ヒドラジン-水和物0.016m1、展開ラネーニッケル触媒20mgを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。触媒をセライトにより濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgeleTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム/メタノール=9/1）にて精製し、表題化合物13.7mgを黄色油状物質として得た。

(工程2)

N-(5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イル)アセタミドの製造

1-(2-(6-(6-アミノ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン13.7mgのピリジン1m1溶液に、無水酢酸0.005m1を加え、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をトリフルオロ酢酸1m1に溶解し、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー（ODS-AS-360-CC（YMC社製）移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール=9/1）により精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物8.0mgを油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.64-2.44 (10H, m), 3.57-3.91 (2H, m), 5.26-5.62 (1H, m), 6.76-8.74 (10H, m), 10.59-11.31 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 457 [M+H]

実施例367

1-(2-(6-(6-アセチル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

1-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-エタノンを用いて、実施例147と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.66-2.42 (7H, m), 2.59-2.74 (3H, m), 3.51-3.90 (2H, m), 5.12-5.45 (1H, m), 6.85-8.10 (6H, m), 8.30-8.70 (3H, m), 10.86-11.24 (1H, m)

E SI-MS (m/e) : 442 [M+H]

実施例368

2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール A、B

実施例332で得られたラセミ体の2-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール100mgを光学分割用カラム（CHIRALPAK AD 2cmφ×25cmL（ダイセル化学工業社製）、移動相：ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン 20/80/0.1、流速：10m1/min）にて光学分割し、エナンチオマーA（保持時間：24min）43mg、エナンチオマーB（保持時間：27min）42mgを、それぞれ油状物質として得た。

実施例369

1-(2-(2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン A

実施例368で得られた2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーA 4.3mgのピリジン1ml溶液に、無水酢酸0.020mlを加え、反応液を室温で10分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物3.0mgを白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.40 (7H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.05-5.45 (1H, m), 6.90-7.80 (5H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.10-8.30 (1H, m), 8.60-8.80 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 555, 557 [M+H]

実施例370

1-(2-(2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン B

実施例368で得られた2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-5-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-6-ピロリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾールのエナンチオマーBを用いて、実施例369と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60-2.40 (7H, m), 2.80-3.20 (3H, m), 3.50-3.95 (2H, m), 5.05-5.45 (1H, m), 6.90-7.80 (5H, m), 7.80-8.00 (2H, m), 8.10-8.30 (1H, m), 8.60-8.80 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 555, 557 [M+H]

実施例371

1-(2-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-(5-ビニル-ピリジン-2-イル)-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-ビニル-ピリジン-2-カルボン酸を用いて、実施例333と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.20-2.40 (7H, m), 2.90-3.15 (3H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 5.00-5.45 (1H, m), 5.48 (1H, dd, J=5.6, 11.2Hz), 5.94 (1H, dd, J=5.6, 17.6Hz), 6.70-6.85 (1H, m), 7.00-7.25 (2H, m), 7.25-7.80 (2H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.55-8.70 (1H, m), 10.50-10.80 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

実施例372

1-(2-(6-(6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジ

ン-1-イル) -エタノン

実施例367で得られた1-(2-(6-(6-アセチル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン15.0mgのテトラヒドロフラン1.5ml溶液に、-78度にてメチルリチウム0.1mlを加え、反応液を-78度にて30分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム/メタノール=7.5/1)により精製し、表題化合物6.6mgを黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.46-1.63 (6H, m), 1.63-2.47 (7H, m), 2.87-2.99 and 3.34-3.91 (total 3H, each m), 5.18-5.51 (1H, m), 6.72-7.91 (6H, m), 8.17-8.68 (3H, m), 10.54-10.94 (1H, br)
ESI-MS (m/e) : 458 [M+H]

実施例373

(5-(6-(1-アセチル-ピロリジン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール-5-イルオキシ)-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 エチルエステル

実施例366(工程1)で得られた1-(2-(6-(6-アミノ-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン14.4mgのピリジン1ml溶液に、クロロギ酸エチル0.003mlを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をトリフルオロ酢酸1mlに溶解し、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-A S-360-C C (YMC社製) 移動相：水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム/メタノール=9/1)により精製した。得られたフラクションの溶媒を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物3.3mgを黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.14-1.51 (3H, m), 1.52-2.46 (7H, m), 2.78-2.93 and 3.51-3.88 (total 3H, each m), 4.16-4.26 (2H, m), 5.27-5.63 (1H, m), 6.80-8.69 (10H, m)
ESI-MS (m/e) : 487 [M+H]

実施例374

1-(2-(6-(6-(5-メチル-(1,2,4)オキサジアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-エタノン

5-ブロモ-2-シアノ-ピリジンを用いて、実施例178と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.49-2.42 (7H, m), 2.54-2.71 (3H, m), 3.50-3.88 (2H, m), 5.04-5.48 (1H, m), 7.00-8.67 (10H, m)
ESI-MS (m/e) : 482 [M+H]

実施例375

3-(2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-3-オキソ-プロピオ

ニトリル

シアノ酢酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.05 (4H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.47-3.93 (3H, m), 5.19-5.41 (1H, m), 7.00-7.59 (5H, m), 7.82-7.99 (3H, m), 8.35-8.41 (1H, m), 8.62-8.68 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 502 [M+H]

実施例376

シクロプロピル-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-メタノン

シクロプロパンカルボン酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 0.92-1.08 (4H, m), 1.60-1.66 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.20-2.38 (1H, m), 3.05-3.08 (3H, m), 3.63-4.00 (2H, m), 5.33-5.41 (1H, m), 7.12-7.44 (5H, m), 7.86-7.92 (3H, m), 8.40-8.44 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 503 [M+H]

実施例377

3,3,3-トリフルオロ-1-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

3,3,3-トリフルオロプロピオン酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.40 (4H, m), 2.90-3.27 (5H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 5.15-5.43 (1H, m), 6.97-7.63 (5H, m), 7.84-7.96 (3H, m), 8.38-8.43 (1H, m), 8.60-8.68 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 545 [M+H]

実施例378

(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メタノン

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1.85-2.33 (7H, m), 3.05-3.10 (3H, m), 3.63-4.08 (5H, m), 4.15-4.62 (1H, m), 5.33-5.62 (1H, m), 7.11-7.55 (5H, m), 7.84-7.95 (3H, m), 8.37-8.42 (1H, m), 8.60-8.67 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 533 [M+H]

実施例379

N-(2-(2-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエ

チル) - アセタミド

アセチルアミノ酢酸を用いて、実施例322と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

¹ H NMR (CDCl₃) δ : 1. 90-2. 05 (8H, m), 3. 07-3. 09 (3H, m), 3. 47-4. 01 (3H, m), 5. 16-5. 40 (1H, m), 6. 52-6. 70 (1H, m), 7. 04-7. 20 (2H, m), 7. 33-7. 57 (2H, m), 7. 84-7. 98 (3H, m), 8. 35-8. 38 (1H, m), 8. 61-8. 67 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 534 [M+H]

実施例380 (ジアステレオマーA)、381 (ジアステレオマーB)

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノール (ジアステレオマーA及びジアステレオマーB)

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び1-ピロリジン-2-イル-エタノールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体のジアステレオマー混合物として得た。得られたジアステレオマー混合物を、さらに分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製することで、ジアステレオマーA及びBをそれぞれ淡黄色固体として得た。

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノール (ジアステレオマーA)

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 1. 09 (3H, d, J=6. 7 Hz), 1. 66-1. 78 (1H, m), 1. 80-1. 99 (3H, m), 3. 06-3. 18 (1H, m), 3. 12 (3H, s), 3. 61-3. 69 (1H, m), 3. 78-3. 83 (1H, m), 3. 90-3. 99 (1H, m), 6. 97-7. 81 (5H, m), 7. 89-8. 00 (3H, m), 8. 26 (1H, d, J=8. 2 Hz), 8. 74 (1H, d, J=4. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノール (ジアステレオマーB)

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 0. 76 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 70-1. 82 (3H, m), 1. 92-2. 00 (1H, m), 3. 06-3. 13 (1H, m), 3. 10 (3H, s), 3. 61-3. 69 (1H, m), 3. 83-3. 90 (1H, m), 3. 95-4. 03 (1H, m), 7. 04 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 37-7. 44 (2H, m), 7. 46-7. 49 (1H, m), 7. 89 (2H, d, J=8. 9 Hz), 7. 93-7. 99 (1H, m), 8. 27 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 74 (1H, d, J=4. 7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 479 [M+H]

実施例382

5-(2-(1-フルオロ-エチル)-ピロリジン-1-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例380で得られた1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノール (ジアステレオマーA) 21mgのクロロホルム1ml溶液に、-78度に

てジエチルアミノサルファートリフルオリド0.007m1を加え、反応液を-78度にて1時間攪拌した。反応液を室温まで昇温後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム/メタノール=10/1）にて精製し、表題化合物7.4mgを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.18 and 1.24 (total 3H, each d, J = 6.3, 6.7 Hz), 1.53-1.78 (1H, m), 1.83-2.00 (3H, m), 3.11 (3H, s), 3.11-3.20 (1H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 4.63-4.87 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.21-7.53 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.74 (1H, d, J = 4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例383

5-(2-(1-フルオロエチル)-ピロリジン-1-イル)-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例381で得られた1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノール（ジアステレオマーB）を用いて、実施例382と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0.99 and 1.09 (total 3H, each d, J = 6.5, 6.2 Hz), 1.59-1.83 (3H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.54-3.67 (1H, m), 4.10-4.19 (1H, m), 4.37-4.54 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.72 (1H, d, J = 4.7 Hz)
ESI-MS (m/e) : 481 [M+H]

実施例384

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン

塩化メチレン3m1に、-78度にて塩化オキザリル0.080m1及びジメチルスルホキシド0.087m1を順次加え、反応液を-78度にて10分間攪拌後、-78度にて実施例380及び381で得られた1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノールのジアステレオマー混合物14.6mgの塩化メチレン2m1溶液を加えた。反応液を-78度にて30分間攪拌後、トリエチルアミン0.42m1を加え、さらに反応液を-78度にて10分間攪拌後、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（KieselgelTM 60F₂₅₄、Art 5744（メルク社製）、クロロホルム/メタノール=10/1）にて精製し、表題化合物3.5mgを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.78-2.07 (3H, m), 1.94 (3H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 6.80-7.44 (5H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 8.27-8.40 (1H,

H, m), 8.61-8.62 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例385 (エナンチオマーA)、386 (エナンチオマーB)

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン (エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

実施例384で得られたラセミ体の1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン 27mgを光学分割用カラム (CHIRALPAK AD-H 2 cmφ×25cmL (ダイセル化学工業社製)、移動相：エタノール、流速：10ml/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間：20.8min) 10mg、エナンチオマーB (保持時間：46.9min) 10mgをそれぞれ淡黄色固体として得た。

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン (エナンチオマーA)

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.78-2.07 (3H, m), 1.94 (3H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 6.80-7.44 (5H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 8.27-8.40 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

1-(1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン (エナンチオマーB)

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.78-2.07 (3H, m), 1.94 (3H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 6.80-7.44 (5H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 8.27-8.40 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 477 [M+H]

実施例387

1-(1-(6-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン

実施例221 (工程3) で得られた5-フルオロ-4-(6-メタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び1-メチル-1-(2-ピロリジニル)エタノールを用いて、実施例380、381及び384と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ: 1.80-2.10 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.28-2.39 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 4.46 (1H, t, J=7.4Hz), 7.17 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.9, 7.6Hz), 8.02 (1H, dt, J=0.8, 7.8Hz), 8.07 (1H, dd, J=0.6, 8.8Hz), 8.2

4 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 46 (1H, dd, J = 0. 6, 2. 7 Hz),
 7. 78 (1H, dt, J = 0. 8, 4. 9 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例388 (エナンチオマーA)、389 (エナンチオマーB)

1-(1-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン (エナンチオマーA及びエナンチオマーB)

実施例387で得られたラセミ体の1-(1-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン 3.4 mgを光学分割用カラム (CHIRALPAK AD-H 2 cmφ × 25 mL (ダイセル化学工業社製)、移動相：エタノール、流速：1.0 mL/min) にて光学分割し、エナンチオマーA (保持時間：28.8 min) 1.5.3 mg、エナンチオマーB (保持時間：48.2 min) 1.8.4 mgをそれぞれ淡黄色固体として得た。

1-(1-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン (エナンチオマーA)

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.10 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.28-2.39 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 4.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 4.9, 7.6 Hz), 8.02 (1H, dt, J = 0.8, 7.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 0.6, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 0.6, 2.7 Hz), 7.78 (1H, dt, J = 0.8, 4.9 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

1-(1-(6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン (エナンチオマーB)

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.80-2.10 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.28-2.39 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 4.46 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 4.9, 7.6 Hz), 8.02 (1H, dt, J = 0.8, 7.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 0.6, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 0.6, 2.7 Hz), 7.78 (1H, dt, J = 0.8, 4.9 Hz)
 ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例390

(2S)-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及びL-プロリンアミド 塩酸塩を用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.91-2.03 (3H, m), 2.26-2.50 (

1 H, m), 3.02 and 3.06 (total 3 H, each s), 3.18-3.28 (1 H, m), 3.63-3.91 (1 H, m), 4.19-4.23 (1 H, m), 6.04-6.13 (1 H, m), 6.86-7.28 (4 H, m), 7.37-7.41 (1 H, m), 7.48-7.54 (1 H, m), 7.80-7.92 (3 H, m), 8.34-8.38 (1 H, m), 8.48-8.63 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例391

(2R)-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及びD-プロリンアミドを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.91-2.03 (3 H, m), 2.26-2.50 (1 H, m), 3.02 and 3.06 (total 3 H, each s), 3.18-3.28 (1 H, m), 3.63-3.91 (1 H, m), 4.19-4.23 (1 H, m), 6.04-6.13 (1 H, m), 6.86-7.28 (4 H, m), 7.37-7.41 (1 H, m), 7.48-7.54 (1 H, m), 7.80-7.92 (3 H, m), 8.34-8.38 (1 H, m), 8.48-8.63 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例392

6-(3R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ベンズイミダゾール

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び(R)-3-フルオロピロリジンを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 1.95-2.40 (2 H, m), 3.10 (3 H, s), 3.25-3.73 (4 H, m), 5.14-5.40 (1 H, m), 7.06 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.07-7.20 (1 H, m), 7.32-7.40 (1 H, m), 7.42-7.48 (1 H, m), 7.89 (2 H, d, J = 8.9 Hz), 7.93-7.99 (1 H, m), 8.23 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 8.71 (1 H, d, J = 5.1 Hz)
ESI-MS (m/e) : 453 [M+H]

実施例393

1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び2-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.09 (3 H, s), 6.38 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 6.53 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 7.14 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.50-7.62 (4 H, m), 7.85 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.80-7.87 (1 H, m), 8.00 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 8.33 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.74-8.77 (1 H, m)
ESI-MS (m/e) : 459 [M+H]

実施例394

1-(6-(4-メタンスルホニルーフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-3-カルボキサミド

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルーフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及びピロリジン-3-カルボキサミドを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.03-2.30 (2H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.24-3.60 (4H, m), 5.70-5.86 (2H, m), 7.00-7.48 (5H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.34-8.40 (1H, m), 8.57-8.64 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 478 [M+H]

実施例395

(2R)-1-(6-(4-メタンスルホニルーフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルーアミド

実施例15で得られた5-フルオロ-4-(4-メタンスルホニルーフェノキシ)-2-ニトロフェニルアミン、及び(R)-N-メトキシ-N-メチルプロリンアミドを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.83-2.05 (3H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 3.09 (3H, br s), 3.13 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.84 (3H, br s), 4.90-5.09 (1H, m), 7.06-7.30 (4H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.87-8.00 (3H, m), 8.19-8.28 (1H, m), 8.70-8.76 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 522 [M+H]

実施例396

(2R)-1-(1-(6-(6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン

実施例246(工程2)で得られた4-(6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミン及び1-(R)-ピロリジン-2-イル-エタノールを用いて、実施例380、381及び実施例384と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J=7.4Hz), 1.78-2.03 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.22-2.35 (1H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 3.39 (2H, q, J=7.4Hz), 3.64-3.75 (1H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 7.03-7.48 (4H, m), 7.90-7.99 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.6Hz), 8.17-8.28 (1H, m), 8.43-8.46 (1H, m), 8.70-8.75 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例397

(2R)-1-(1-(6-(6-エタンスルホニルーピリジン-3-イルオキシ)-2-

—ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル) -ピロリジン-2-イル
)-エタノン

実施例250（工程2）で得られた4-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-フルオロー-2-ニトロフェニルアミン及び1-(R)-ピロリジン-2-イル-エタノールを用いて、実施例230及び実施例384と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを順次組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.80-2.03 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.39 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.63-3.74 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.07 (1H, brs), 7.22-7.50 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.42-8.46 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.37-9.43 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 493 [M+H]

実施例398

(2R)-1-(1-(6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン

実施例285（工程1）で得られた4-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-フルオロー-2-ニトロフェニルアミン及び1-(R)-ピロリジン-2-イル-エタノールを用いて、実施例396と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.81-2.03 (3H, m), 2.02 (3H, s), 2.24-2.33 (1H, m), 3.22 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.38-3.46 (1H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.10-7.12 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.45-7.48 (1H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 7.90-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.72 (1H, d, J = 4.9 Hz)
ESI-MS (m/e) : 491 [M+H]

実施例399

(2R)-1-(1-(6-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-エタノン

実施例285（工程1）で得られた4-(4-エタンスルホニルフェノキシ)-5-フルオロー-2-ニトロフェニルアミン及び1-(R)-ピロリジン-2-イル-エタノールを用いて、実施例396と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ HNMR (CD₃OD) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.82-2.04 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 3.22 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.34-3.50 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 4.38-4.48 (1H, m), 7.00-7.38 (4H, m), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.66 (1H, brs), 8.75 (1H, d, J = 1.6, 2.5 Hz), 9.38-9.48 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 492 [M+H]

実施例400

(2R)-1-(1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-プロパン-1-オン

実施例246（工程2）で得られた5-フルオロ-4-（6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-2-ニトロフェニルアミン、及び1-（R）-ピロリジン-2-イル-プロパノールを用いて、実施例396と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0. 93 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 1. 25-1. 27 (3H, m), 1. 75-2. 00 (3H, m), 2. 23-2. 53 (3H, m), 3. 33-3. 44 (3H, m), 3. 71 (2H, q, J = 7. 3 Hz), 4. 43 (1H, t, J = 7. 6 Hz) 7. 14 (1H, s), 7. 38 (1H, s), 7. 45 (1H, m), 7. 93-8. 00 (1H, m), 8. 06 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 25 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 45 (1H, d, J = 2. 9 Hz), 8. 73 (1H, d, J = 4. 9 Hz)
ESI-MS (m/e) : 506 [M+H]

実施例401

(2R)-2-(1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル)-プロパン-2-オール

実施例246（工程2）で得られた5-フルオロ-4-（6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ）-2-ニトロフェニルアミン、及び(R)-1-メチル-1-(2-ピロリジニル)エタノールを用いて、実施例396同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 0. 85 and 0. 87 (total 6H, each), 1. 22 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 59-1. 84 (3H, m), 1. 93-2. 05 (1H, m), 3. 08-3. 17 (1H, m), 3. 31-3. 40 (2H, m), 3. 53-3. 61 (1H, m), 4. 00-4. 03 (1H, m), 7. 43-7. 64 (4H, m), 7. 91-7. 98 (1H, m), 8. 02 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 25 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 45 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 71-8. 73 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例402

(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

シス-4-ヒドロキシ-D-プロリンアミドを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 94-2. 00 (1H, m), 2. 50-2. 59 (1H, m), 3. 11 (3H, s), 3. 38-3. 44 (1H, m), 3. 73-3. 77 (1H, m), 4. 23-4. 28 (1H, m), 4. 36-4. 42 (1H, m), 7. 12 (2H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 24 (1H, s), 7. 33 (1H, s), 7. 44-7. 47 (1H, m), 7. 89-7. 97 (3H, m), 8. 21-8. 24 (1H, m), 8. 70-8. 72 (1H, m)
ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例403

(2R, 4S)-4-フルオロ-1-(6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例402で得られた(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミドを用いて、実施例382と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 2.01-2.21 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J=12.8, 27.2Hz), 4.09 (1H, ddd, J=3.6, 12.8, 39.7Hz), 4.48 (1H, dd, J=6.4, 10.0Hz), 5.20-5.34 (1H, m), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.25 (1H, brs), 7.41 (1H, brs), 7.46-7.49 (1H, m), 7.92-7.99 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=8.0Hz), 8.73 (1H, d, J=4.7Hz)
ESI-MS (m/e) : 496 [M+H]

実施例404

(2R, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

トランス-4-ヒドロキシ-D-プロリンアミドを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹ H NMR (CD₃OD) δ : 2.00-2.07 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.25 (1H, d, J=10.8Hz), 4.00 (1H, dd, J=4.1, 10.8Hz), 4.44-4.50 (2H, m), 7.14 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, brs), 7.37 (1H, brs), 7.46-7.49 (1H, m), 7.92-7.99 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=8.0Hz), 8.73 (1H, d, J=4.7Hz)
ESI-MS (m/e) : 494 [M+H]

実施例405

1-((2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル) -エタノン

(工程1)

(2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルアミドの合成

参考例5で得られた(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルアミドを用いて、実施例396と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程2)

1-((2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル) -エタノンの製造

(工程1) で得られた(2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニルピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド 20mg のテトラヒドロフラン 1ml 溶液に、-78度にてメチルリチウム (1.0M ジエチルエーテル溶液) 0.360ml を加えた。反応液を-78度にて1時間攪拌した後、0度まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて

抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物8. 7mgを淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 24 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 79 - 1. 88 (1H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 43 - 2. 54 (1H, m), 3. 33 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 46 - 3. 63 (2H, m), 4. 34 - 4. 43 (2H, m), 7. 10 (1H, brs), 7. 39 (1H, brs), 7. 43 - 7. 50 (2H, m), 7. 93 - 7. 97 (1H, m), 8. 04 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 23 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 46 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 8. 71 (1H, d, J = 4. 3 Hz)
ESI-MS (m/e) : 508 [M+H]

実施例406

1-((2R, 4S)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル)-エタノン

実施例405で得られた1-((2R, 4R)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピリジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)-エタノンを用いて、実施例382と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CDC13) δ : 1. 31 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 80 - 2. 05 (1H, m), 1. 96 and 2. 02 (total 3H, each s), 2. 26 - 2. 60 (1H, m), 3. 30 - 3. 43 (2H, m), 3. 43 - 3. 66 (1H, m), 3. 70 - 4. 04 (1H, m), 4. 50 - 4. 64 (1H, m), 5. 12 - 5. 37 (1H, m), 6. 90 - 7. 56 (4H, m), 7. 80 - 7. 91 (1H, m), 7. 93 - 8. 02 (1H, m), 8. 30 - 8. 68 (3H, m)
ESI-MS (m/e) : 510 [M+H]

実施例407

1-((2R, 4S)-1-(6-(6-エタンスルホニル-ピリジン-3-イルオキシ)-2-ピラジン-2-イル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル)-エタノン

参考例5で得られた(2R, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メトキシメチルアミドを用いて、実施例397及び実施例405(工程2)及び実施例382と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 25 (3H, t, J = 7. 4 Hz), 1. 98 - 2. 20 (1H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 48 - 2. 61 (1H, m), 3. 41 (2H, q, J = 7. 4 Hz), 3. 56 (1H, dd, J = 11. 9, 24. 5 Hz), 3. 99 (1H, ddd, J = 3. 1, 11. 9, 39. 1 Hz), 4. 65 (1H, dd, J = 6. 6, 10. 3 Hz), 5. 22 - 5. 36 (1H, m), 7. 13 (1H, brs), 7. 48 - 7. 50 (2H, m), 8. 05 (1H, dd, J = 0. 6, 8. 8 Hz), 8. 52 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 67 (1H, d, J = 2. 5 Hz), 8. 76 (1H, dd, J = 1. 4, 2. 5 Hz), 9. 43 (1H, d, J = 1. 4 Hz)
ESI-MS (m/e) : 511 [M+H]

参考例1

[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸

チオオキサム酸エチル 1 g のクロロホルム 10 m l 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 2 m l を加え、反応液を室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 9 / 1 ~ 1 / 2）にて精製し、アミジン体 1. 1 g を赤色油状物質として得た。

アミジン体 1. 09 g 及びピリジン 0. 95 m l のエタノール 18 m l 溶液に、ヒドロキシルアミノ-0-スルホン酸 72 1 m g のエタノール 20 m l 溶液を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 9 / 1）にて精製し、

[1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 304 m g を淡黄色油状物質として得た。

得られた [1, 2, 4] チアジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 300 m g のメタノール 8 m l 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5. 7 m l を加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣を 2 規定塩酸にて中和した。反応液を減圧留去した後、残渣をクロロホルム-メタノール = 10 / 1 にて洗浄し、得られた有機層を減圧留去することにより、表題化合物 65. 3 m g を白色固体として得た。

参考例 2

2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール

3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシピリジン 2 g のアセトニトリル 40 m l 懸濁液に、炭酸ナトリウム 2. 1 g 及びジフルオロフルオロスルホニル酢酸 1. 24 m l を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 9 / 1 ~ 4 / 1）にて精製し、ジフルオロメトキシ体 2. 39 g を淡黄色油状物質として得た。

ジフルオロメトキシ体 2. 38 g のメタノール 25 m l 溶液に、10% パラジウム-炭素触媒 500 m g を加え、反応液を水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 1. 6 g を淡紫色油状物質として得た。

参考例 3

6-メタンスルホニル-ピリジン-3-オール

3-ブロモ-6-メタンスルホニル-ピリジン 4. 72 g のジメチルスルホキシド 80 m l 溶液に、ビス（ピナコレート）ジボロン 6. 6 g、酢酸カリウム 5. 9 g 及び（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（I I）ジクロロメタン錯体 980 m g を加え、反応液を 80 度にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、不溶物をセライトにより濾去後、有機層を分離した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣のテトラヒドロフラン 200 m l 溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 m l 及び 30% 過酸化水素水 30 m l を 0 度にて加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後、水にて洗浄した。水層を 5 規定塩酸にて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物 1. 17 g を褐色固体として得た。

参考例 4

6-エタンスルホニル-ピリジン-3-オール

3-クロロ-6-エタンスルホニル-ピリジンを用いて、参考例 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

参考例 5

(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルアミド

(工程 1)

(2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジフェニル-シラニルオキシ) - ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステルの合成

(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 3. 61 g のジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に、塩化 tert-ブチルジフェニルシリル 2. 32 g 及びイミダゾール 2. 32 g を順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 2）にて精製し表題化合物 2. 62 g を得た。

(工程 2)

(2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジフェニル-シラニルオキシ) - 2 - (メトキシメチルカルバモイル) - ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

(工程 1) で得られた (2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジフェニル-シラニルオキシ) - ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2. 62 g のピリジン 30 ml 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 1. 50 g 及び O, N-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 761 mg を順次加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1）にて精製し表題化合物 2. 04 g を得た。

(工程 3)

(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-2-メトキシメチルカルバモイル-ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

(工程 2) で得られた (2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジフェニル-シラニルオキシ) - 2 - (メトキシメチルカルバモイル) - ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 2. 04 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液) 7. 46 ml を加え、反応液を室温にて 20 分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 3）にて精製し表題化合物 1. 24 g を得た。

(工程 4)

(2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 メトキシメチルアミドの製造

(工程 3) で得られた (2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-2-メトキシメチルカルバモイル-ピロリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 600 mg のエタノール 20 ml 溶液に、10% パラジウム-炭素触媒 100 mg を加え、反応液を水素雰囲気下、一終夜攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 335 mg を得た。

【産業上の利用可能性】

【0370】

式 (I) で表される本発明に係る置換ベンズイミダゾール誘導体は優れたグルコキナーゼ活性を示すことから、医薬の分野において糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

特願 2004-235696

ページ： 230/E

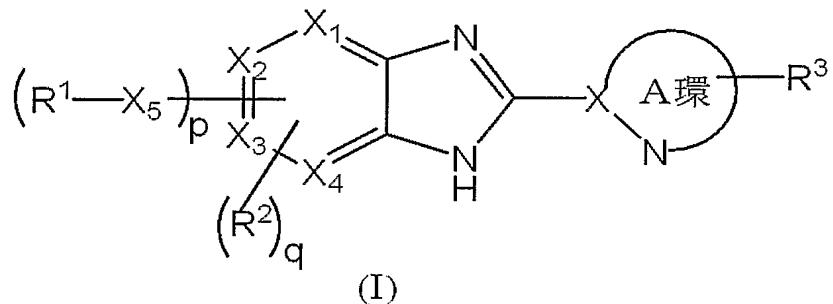
出証特 2005-3006951

【書類名】要約書

【要約】

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有することから、肥満症、糖尿病等の治療に有用な式（I）

【化1】



[式中、Xは、炭素原子又は窒素原子を示し、X₁乃至X₄は、炭素原子又は窒素原子を示し、A環は、5乃至6員の含窒素ヘテロ芳香環式基を示し、R¹は、アリール、ヘテロ環、C₃-7シクロアルキルなどを示し、X₅は、-O-、-S-、単結合などを示し、R²は、ヒドロキシ、-(CH₂)₁₋₄OHなどを示し、R³は、水素、C₁-6アルキルなどを示し、

pは、1乃至3の整数を示し、qは、0乃至3の整数を示し、かつ、p+qは、2、3又は4を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-235696
受付番号	50401367696
書類名	特許願
担当官	第五担当上席
作成日	0094 平成16年 8月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成16年 8月13日
-------	-------------

特願 2004-235696

出願人履歴情報

識別番号 [000005072]

1. 変更年月日 1990年 8月 7日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
氏名 萬有製薬株式会社